



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Medición del impacto de la administración sub aracnoidea de un anestésico local, en la regulación autonómica del ritmo cardiaco, por medio del análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca y su relación con hipotensión y bradicardia

Luis Hernando Ramírez Cedeño M.D

Universidad Nacional de Colombia
Facultad Medicina, Departamento de Ciencias
Bogotá D.C, Colombia
2017

Medición del impacto de la administración sub aracnoidea de un anestésico local, en la regulación autonómica del ritmo cardiaco, por medio del análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca y su relación con hipotensión y bradicardia

Luis Hernando Ramírez Cedeño M.D

Proyecto de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:
Magister en Fisiología.

Director:

Luis Eduardo Cruz, M.D, anestesiólogo, intensivista y fisiólogo.
Docente maestría en fisiología
Departamento de ciencias fisiológica

Línea y grupo de Investigación:

Fisiología del cuidado crítico

Universidad Nacional de Colombia
Facultad Medicina, Departamento de Ciencias Fisiológicas
Bogotá D.C, Colombia

2017

A mi cómplice y compañera de aventura

*La fisiología de alguna manera nos unió
y hoy después de muchos años nos
sigue acompañando en este
maravilloso viaje.*

*No importa que tan duro sea el camino,
si viajo a tu lado todo estará bien*

Resumen

Sistema nervioso autónomo (SNA) juega un papel importante en mantener la independencia del medio interno sobre el externo en diferentes tipos de situaciones, buscando de esa manera preservar el delicado balance homeostático del sistema. Esta función la logra cumplir debido a que este ejerce funciones de regulación y control sobre sistemas tan esenciales como el cardiovascular, respiratorio, gastrointestinal, endocrino, termorregulador, entre otros.¹

Las funciones de regulación y control desempeñadas por el SNA tendientes al mantenimiento de la homeostasis, muestran un comportamiento “complejo” el cual está presente en la mayoría de los sistemas biológicos; este tiene la característica de poder adaptarse y auto ajustarse de manera instantánea, por medio de una compleja y redundante red de circuitos de retroalimentación positiva y negativa, que responden ante cambios del medio externo. De esta manera, para estudiar el SNA, se hace necesario, no solo la comprensión por separado de las partes que lo conforman, sino que requiere de metodologías de análisis, que evalúen cómo interactúan y se relacionan unas con otras.¹

Debido a la complejidad del SNA, el estudio de la función autonómica es hoy en día un reto para investigadores y clínicos. A pesar que hay disponibles una gran variedad de técnicas para evaluar su función; las cuales van desde el examen físico, la medición de niveles de catecolaminas en sangre, hasta estrategias más complejas como la micro neurografía simpática, sensibilidad barorrefleja, turbulencia de la frecuencia cardiaca, variabilidad de la frecuencia cardiaca (HRV), etc. Todas estas presentan algún tipo de limitación en la evaluación de la función del SNA, lo que hace que la selección de la técnica a usar, dependa de los alcances de la investigación o del tipo de evaluación que se requiera, tanto en el campo investigativo como en el clínico. De las técnicas anteriormente enunciadas, la HRV muestra aparentemente algunas ventajas sobre otras técnicas para el análisis de la función autonómica, como la cantidad de estudios disponibles al respecto, la no invasividad de la técnica y la existencia de consensos internacionales, que estandarizan los métodos de medición y las variables a analizar.^{2,3}

Sin embargo, a pesar de las cualidades referidas en párrafos anteriores y de existir una amplia cantidad de artículos publicados, sobre sus utilidades en la valoración de la función autonómica en diversas situaciones, patológicas y no patológicas. La aparente complejidad de los modelos usados para del análisis de la señal, los requerimientos tecnológicos necesarios y la dificultad en el control de las condiciones necesarias para

su adecuada medición, hacen que la HRV esté aún lejos de ser incluida dentro del análisis rutinario de la función autonómica en escenarios experimentales y clínicos ^{1,2}

Uno de los modelos más usados para la evaluación de la función autonómica por medio de la medición de la HRV, es el análisis de sus cambios producto intervenciones que se conocen modifican la regulación autonómica por diferentes mecanismos (cambios de posición, uso de medicamentos bloqueadores de receptores beta adrenérgicos, anestésicos generales, inyección neuroaxial de anestésicos locales, etc.) y así describir los cambios y cuantificar el impacto de la intervención sobre el SNA. ⁴⁻⁶

Producto de los estudios anteriormente descritos, por mucho tiempo se ha aceptado, que la HRV, es resultado de la acción del SNA sobre el nodo sinusal y que en su análisis se pueden discriminar la acción de los dos brazos del SNA sobre el cronotropismo cardíaco (simpático y parasimpático). Sin embargo hoy en día y producto de algunas observaciones contradictorias, se está replanteando la hipótesis que postula al SNA como el único determinante de la HRV. Lo cual que genera también nuevas preguntas sobre la utilidad de la HRV en la evaluación de la función autónoma y en el diagnóstico de la disfunción de este sistema. ^{1,4,7}

Por otro lado, la HRV es también usada para evaluar el grado de complejidad de los sistemas biológicos, dicha complejidad se pierde con la enfermedad y la edad, lo que se refleja en la pérdida de las capacidades adaptativas del individuo para el mantenimiento de la homeostasis. De esta manera, esta descrito como la pérdida de la HRV en los individuos, se relaciona con el aumento de la morbilidad por diferentes causas (aumento del riesgo de mortalidad por causa cardiovascular, hasta 5 años después de un infarto agudo de miocardio, aumento de la probabilidad de inestabilidad en la unidad de cuidado intensivo, etc.). ⁸⁻¹⁰

Todo procedimiento quirúrgico, se puede ver como un evento estresante capaz de romper el delgado equilibrio homeostático del sistema, que requiere del adecuado funcionamiento de todos los sistemas de regulación y control con el objetivo garantizar la estabilidad del medio interno (incluido el SNA). Es así como las personas con disfunción autonómica y con pérdida de la complejidad fisiológica, están en riesgo de presentar desenlaces desfavorables antes, durante y después de algún procedimiento quirúrgico. Motivo por el cual, la identificación temprana de individuos en esta situación, podría generar intervenciones que la corrijan y así disminuya la morbilidad en sujetos llevados a cirugía. ^{11,12}

La inyección en el espacio subaracnoideo de anestésicos locales, es usada frecuentemente como técnica anestésica en diferentes tipos de procedimientos

quirúrgicos. Se encuentra bien documentado el bloqueo simpático producido por el uso de esta técnica anestésica, el cual aumenta la probabilidad de presentar hipotensión arterial y bradicardia durante el procedimiento quirúrgico.¹³ Existen varios estudios en la literatura, que buscan desde una perspectiva clínica, usar las mediciones de la HRV, como predictores de hipotensión y/o bradicardia en este grupo de pacientes con resultados contradictorios.¹⁴⁻¹⁷

La idea de evaluar la función autonómica y la complejidad de los sistemas por medio de la HRV, nació durante el desarrollo regular de la Maestría en Fisiología, la cual maduró y se fortaleció conceptualmente, producto de las reuniones y las discusiones académicas realizadas con el tutor de la tesis, motivo por el cual la idea fue aceptada como trabajo de grado. Sin embargo, esta idea de investigación tuvo una primera aproximación, en un trabajo diseñado desde una perspectiva clínica el cual se usó como requisito de grado de la Especialización en Anestesiología en el Hospital Militar Central del estudiante que presenta esta propuesta de investigación. Este pretendió describir los cambios en la HRV, producto de la inyección subaracnoidea de un anestésico local y buscar su posible relación con algunos desenlaces cardiovasculares.¹⁸

Sin embargo, consideramos pertinente que la detallada, rigurosa, completa observación y recolección de los datos realizada en el estudio anteriormente referenciado, debe continuar su análisis desde una perspectiva fisiológica, con definiciones de los desenlaces que reflejen cambios en las condiciones de los sujetos, sin tomar valores absolutos de variables fisiológicas, bajo una metodología estadística adecuada y con un mejor manejo instrumental de los datos. Motivo por el cual, para el presente trabajo de investigación, se pretenden usar los datos obtenidos en ese estudio, como insumo para continuar el desarrollo de la presente TESIS DE MAESTRIA EN FISIOLOGÍA.

De esta manera, como propuesta para el presente trabajo de grado se pretende analizar el impacto de tiene sobre la función autonómica, la administración subaracnoidea de anestésicos locales por medio del análisis de la HRV y encontrar una posible relación entre estos cambios y el desarrollo de hipotensión y/o bradicardia durante la cirugía en estos pacientes.

Los resultados de este estudio pretenden que arrojen información suficiente, que permita generar una discusión fisiológica fundamentada, que nos lleve a entender el papel del análisis de la HRV reflejo de la función autonómica y de la complejidad fisiológica en los sujetos bajo anestesia sub aracnoidea.

Abstract.

Autonomic Nervous System (ANS) plays an important role in maintaining the independence of the internal environment over the external in different types of situations, thus seeking to preserve the delicate homeostatic balance of the system. This function manages to fulfill it because it exerts regulation and control functions on such essential systems as the cardiovascular, respiratory, gastrointestinal, endocrine, thermoregulatory, among others. 1

The functions of regulation and control performed by the SNA tending to maintain homeostasis show a "complex" behavior which is present in most biological systems; It has the ability to adapt and self-adjust instantly, through a complex and redundant network of positive and negative feedback circuits, which respond to changes in the external environment. Thus, to study the ANS, it becomes necessary, not only the separate understanding of the parts that make it up, but also requires methodologies of analysis, which evaluate how they interact and relate to one another.1

Due to the complexity of the ANS, the study of autonomic function is nowadays a challenge for researchers and clinicians. Although a variety of techniques are available to evaluate their function; Which range from physical examination, measurement of catecholamine levels in blood, to more complex strategies such as sympathetic micro neurography, baroreflex sensitivity, heart rate turbulence, heart rate variability (HRV), and so on. All of these present some kind of limitation in the evaluation of the ANS function, which makes the selection of the technique to be used depends on the scope of the research or the type of evaluation that is required, both in the field of research and In the clinician. From the above-mentioned techniques, HRV seems to show some advantages over other techniques for the analysis of autonomic function, such as the number of studies available, the non-invasiveness of the technique and the existence of international consensus, which standardize the And the variables to be analyzed.2,3

However, in spite of the qualities mentioned in previous paragraphs and of having a large number of articles published, on their usefulness in the evaluation of the autonomic function in diverse situations, pathological and non-pathological. The apparent complexity of the models used for the analysis of the signal, the necessary technological requirements and the difficulty in controlling the necessary conditions for its adequate measurement, make HRV still far from being included in the routine analysis of the function Autonomy in experimental and clinical settings 1,2

One of the most used models for the evaluation of the autonomic function by means of the measurement of the HRV, is the analysis of its changes product interventions that are known modify the autonomic regulation by different mechanisms (changes of position, use of medicines blockers of Beta-adrenergic receptors, general anesthetics, neuroaxial injection of local anesthetics, etc.) and thus describe the changes and quantify the impact of the intervention on the ANS. 4-6

A product of the previously described studies has long been accepted that HRV is a result of the action of the ANS on the sinus node and that in its analysis the action of the two arms of the ANS on cardiac chronotropism Sympathetic and parasympathetic). However today and the product of some contradictory observations, it is rethinking the hypothesis that postulates the ANS as the only determinant of HRV. This also raises new questions about the usefulness of HRV in the evaluation of autonomic function and in the diagnosis of dysfunction of this system.^{1,4,7}

On the other hand, HRV is also used to assess the degree of complexity of biological systems, such complexity is lost with disease and age, which is reflected in the loss of adaptive capacities of the individual for the maintenance of homeostasis . In this way, it is described as the loss of HRV in individuals, related to the increase in morbidity and mortality due to different causes (increased risk of cardiovascular mortality, up to 5 years after an acute myocardial infarction, increased The probability of instability in the intensive care unit, etc.). 8-10

Every surgical procedure can be seen as a stressful event capable of breaking the thin homeostatic balance of the system, which requires the proper functioning of all the regulation and control systems in order to guarantee the stability of the internal environment (including SNA). It is as well as people with autonomic dysfunction and loss of physiological complexity, are at risk of unfavorable outcomes before, during and after any surgical procedure. Reason why, the early identification of individuals in this situation, could generate interventions that correct it and thus reduce morbidity and mortality in subjects undergoing surgery.^{11,12}

Injection into the subarachnoid space of local anesthetics is frequently used as an anesthetic technique in different types of surgical procedures. The sympathetic block produced by the use of this anesthetic technique, which increases the likelihood of arterial hypotension and bradycardia during the surgical procedure, is well documented.¹³ There are several studies in the literature that seek, from a clinical perspective, to use the measurements Of HRV, as predictors of hypotension and / or bradycardia in this group of patients with conflicting results. 14-17

The idea of evaluating the autonomic function and the complexity of the systems through HRV was born during the regular development of the Masters in Physiology, which matured and was conceptually strengthened as a result of meetings and academic discussions with the tutor. Of the thesis, reason for which the idea was accepted as grade work. However, this research idea had a first approximation, in a study designed from a clinical perspective which was used as a degree requirement of the Specialization in Anesthesiology at the Central Military Hospital of the student who presents this research proposal. The aim of this study was to describe the changes in HRV as a result of subarachnoid injection of a local anesthetic and to investigate its possible relationship with some cardiovascular outcomes. 18

However, we consider it pertinent that the detailed, rigorous, complete observation and data collection performed in the previously referenced study should continue its analysis from a physiological perspective, with definitions of outcomes that reflect changes in subjects' conditions, without To take absolute values of physiological variables, under a suitable statistical methodology and with a better instrumental management of the data. Reason why, for the present research work, it is intended to use the data obtained in that study, as an input to continue the development of the present THESIS OF MASTER IN PHYSIOLOGY.

In this way, as a proposal for the present work of degree is intended to analyze the impact of has on the autonomic function, the subarachnoid administration of local anesthetics through the analysis of HRV and find a possible relationship between these changes and the development of hypotension And / or bradycardia during surgery in these patients.

The results of this study are intended to provide sufficient information to generate a reasoned physiological discussion that will lead us to understand the role of HRV analysis, reflecting autonomic function and physiological complexity in subjects under sub arachnoid anesthesia.

Contenido

Resumen	4
Abstract	5
Indice de tablas y de gráficos	13
1. Planteamiento del problema y justificación	16
2. Pregunta de investigación	17
3. Fundamento teórico	18
3.1. <u>Homeostasis y complejidad fisiológica</u>	18
3.2. <u>Fisiología del sistema nervioso autónomo</u>	20
3.2.1. Aspectos históricos	20
3.2.2. Fisiología del Sistema Nervioso Autónomo	23
3.3. <u>Bases fisiológicas del cronotropismo cardiaco</u>	27
3.3.1. Corriente “Funny”	29
3.3.2. Marcapasos cardiaco	29
3.3.2.1. Nodo sinusal	29
3.3.3. Modulación autonómica de la actividad del marcapaso, la velocidad de conducción y la contractilidad	30
3.3.3.1. Acción de la Acetil Colina sobre el cronotropismo	30
3.3.3.2. Acción de las catecolaminas sobre el cronotropismo	31
3.4. <u>Fisiología sistema barorreceptor</u>	31
3.4.1. Aspectos históricos	31
3.4.2. Sistema Barorreceptor y regulación de la presión a corto plazo	36
3.4.3. Reajuste barorreflejo	39
3.5. <u>Metodología de estudio de ritmos biológicos</u>	43
3.5.1. Análisis de datos en función del tiempo	44
3.5.1.1. Onda y movimiento armónico	45
3.5.1.1.1. Movimiento armónico	47
3.5.1.2. Análisis HRV en función del tiempo	47

3.5.1.2.1. Valor cuadrático medio o RMS	48
3.5.1.2.2. Metodologías recomendadas en función del tiempo para el análisis de la HRV	50
3.5.2. Análisis en el dominio de las frecuencias	52
3.5.2.1. Señal oscilatoria compuesta	52
3.5.2.2. Análisis espectral	53
3.5.2.3. Análisis espectral de la HRV	57
3.5.2.4. Correlaciones y diferencias entre los métodos en el dominio del tiempo y el dominio de las frecuencias	60
3.6. <u>Variabilidad de la frecuencia cardiaca HRV</u>	61
3.6.1. Relación entre frecuencia cardiaca y HRV	63
3.6.2. Bases fisiológicas de la HRV	66
3.6.2.1. Arritmia respiratoria y su relación con el componente HF de la HRV	67
3.6.2.1.1. Arritmia respiratoria y barorreflejo	67
3.6.2.1.2. Arritmia respiratoria y HF	67
3.6.2.1.3. Arritmia respiratoria y posición	69
3.6.2.2. Oscilaciones de baja frecuencia (LF) de la HRV y su relación con las oscilaciones de la presión arterial, con frecuencias menores a la frecuencia respiratoria.	70
3.6.2.2.1. Ondas de Mayer	71
3.7. <u>Disfunción autonómica, anestesia y HRV</u>	73
3.7.1. Efecto de los medicamentos preoperatorios sobre la función autonómica	74
3.7.2. HRV y anestesia neuroaxial	75
3.8. <u>Anestesia subaracnoidea</u>	78
3.8.1. Anestesia neuroaxial y sistema cardiovascular	79
3.9. <u>Anestésicos locales</u>	81
4. Objetivos	84
4.1. <u>Objetivo principal</u>	84
4.2. <u>Objetivos específicos</u>	84
5. Metodología	87
5.1. <u>Metodología de la investigación</u>	87
5.2. <u>Desenlaces de interés</u>	89
6. Plan de análisis	90
6.1. <u>Cálculo del tamaño muestral</u>	90
6.2. <u>Análisis estadístico</u>	90
6.3. <u>Metodología de obtención de la información</u>	91
6.3.1. Criterios de inclusión	91
6.3.2. Criterios de exclusión	91

6.4. <u>Procedimientos para la recolección de la información, instrumentos a utilizar y métodos para el control de la calidad de los gastos</u>	92
6.4.1. <u>Materiales medición poligráfica</u>	92
6.4.2. <u>Métodos de obtención de datos demográficos y signos vitales</u>	93
6.4.3. <u>Medición de la HRV</u>	93
7. Resultados	101
7.1. <u>Cambios en la HRV con la inyección del anestésico local</u>	101
7.2. <u>Relación mediciones basales HRV con el desarrollo de hipotensión durante la primera hora de cirugía.</u>	101
7.3. <u>Relación mediciones de HRV posterior a la inyección subaracnoidea de anestésico local, con el desarrollo de hipotensión, durante la primera hora de cirugía.</u>	103
7.4. <u>Relación mediciones basales de HRV, con el desarrollo de bradicardia, durante la primera hora de cirugía</u>	105
7.5. <u>Relación mediciones de HRV posterior a la inyección del anestésico local y el desarrollo de bradicardia, durante la primera hora de cirugía</u>	106
7.6. <u>Cambios en la frecuencia cardiaca y la tensión arterial en todos los sujetos, secundaria a la inyección del anestésico local</u>	108
7.7. <u>Relación mediciones basales de tensión arterial y frecuencia cardiaca, con el desarrollo de hipotensión, durante la primera hora de cirugía</u>	108
7.8. <u>Relación mediciones post inyección de tensión arterial y frecuencia cardiaca, con el desarrollo de hipotensión, durante la primera hora de cirugía</u>	110
7.9. <u>Relación mediciones basales de tensión arterial y frecuencia cardiaca, con el desarrollo de bradicardia, durante la primera hora de cirugía</u>	110
7.10. <u>Relación mediciones post inyección de tensión arterial y frecuencia cardiaca, con el desarrollo de bradicardia durante la primera hora de cirugía</u>	111
8. Discusión	113
9. Conclusiones	121
10. Consideraciones éticas	124
11. Bibliografía	125
12. Anexos	129

INDICE DE TABLAS E ILUSTRACIONES

TABLAS.

Tabla 1: Receptores Postsinapticos del SNA.	26
Tabla 2: Corrientes involucradas en el potencial de acción miocárdico	27
Tabla 3: Índices en el dominio del tiempo.	51
Tabla 4: Espectros y valores normales de la densidad espectral HRV. Task Force HRV 1996	59
Tabla 5: Correspondencia aproximada entre las medidas en el dominio de las frecuencias y en el tiempo. Tomado de Task Force de HRV. Malik y col.1996	61
Tabla 6: Resumen estudios disponibles sobre HRV y anestesia neuroaxial. PAM presión arterial media. PAS presión i arterial sistólica. ASA clasificación de la ASA	76
Tabla 7: Tipos y características de las fibras nerviosas.	79
Tabla 8: Anestésicos locales y sus principales características	82
Tabla 9: Tabla de variables	87
Tabla 11: Características de los pacientes	98
Tabla 12: Características de los pacientes, asociada por grupos de desenlaces	99
Tabla 13: Cambio HRV, antes y después de punción subaracnoidea	100
Tabla 14: Cambio HRV, antes y después de la punción subaracnoidea, en el grupo de pacientes hipotensos vs no hipotensos	101
Tabla 15: Cambio HRV, antes y después de la unción subaracnoidea, en el grupo de pacientes bradicárdicos vs no bradicárdicos.	102

ILUSTRACIONES

Ilustración 1: Portada de la obra Traité des Nerfs et de Leures.....	21
Ilustración 2: Organización básica del Sistema Nervioso Autónomo.....	24
Ilustración 3: Organización funcional Sistema nervioso autónomo.....	25
Ilustración 4: Potenciales de acción células masrcapasos	28
Ilustración 5: Mecanismos de modificación de la frecuencia en la generación del potencial de acción de las células del nodo sinusal	30
Ilustración 6: "La lección de Claude Bernard" del pintor Lhermitte en 1883	32
Ilustración 7: Edgar Douglas Adrian y W Bronk "Discharger in mammalian Sympathetic nerves" J. Physiology 1932	33
Ilustración 8: Heinrich Ewald Hering donde demuetsra la existencia del Barorreceptor	34
Ilustración 9: Loewi en 1921 demuestra la presencia de una sustancia que secretaba el nervio vago	34

Ilustración 10: Artur Guyton junto Cowley en 1973 demuestran el aumento de la variabilidad de la presión arterial luego de la denervación sino aortica	35
Ilustración 11: Organización del sistema de retroalimentación negativa del barorreceptor.....	38
Ilustración 12: Respuesta bifásica del Barorreceptor y la relación que tiene la presión arterial con la frecuencia de disparo de los barorreceptores, a diferentes valores de presión arterial media.	39
Ilustración 13: Reajuste del barorreceptor en respuesta a elevación en la presión arterial	40
Ilustración 14: Asa de retroalimentación negativa barorreptora.....	42
Ilustración 15: Tejidos y órganos controlados por acción del sistema barorreceptor.....	43
Ilustración 16: Tacograma de una secuencia en el tiempo (serie de tiempo) de intervalos RR en milisegundos	44
Ilustración 17: Obtención de la HRV.....	45
Ilustración 18: Características básicas de las ondas.	47
Ilustración 19: Uso del concepto de voltaje RMS, para encontrar el Voltaje DC, que represente un Voltaje AC.....	49
Ilustración 20: Señal oscilatoria compleja.....	53
Ilustración 21: Espectro de frecuencia discreto de Fourier.....	55
Ilustración 22: Explicación gráfica del modelo AR vs FFT.....	57
Ilustración 23: Análisis espectral de la HRV por medio de la FFT y la AR.	58
Ilustración 24: Análisis espectral de la HRV por medio del modelo AR.....	60
Ilustración 25: HRV y FC antes y después de un trasplante cardiaco	62
Ilustración 26: Variabilidad de la frecuencia cardiaca y cálculo de la FC instantánea a partir del intervalo RR.....	63
Ilustración 27: Relación matemática entre FC y RR.	64
Ilustración 28: efecto de la normalización HRV.	65
Ilustración 29: Registro poligráfico de la arritmia respiratoria de un perro consciente.....	67
Ilustración 30: Cambio de la HRV con la posición	70
Ilustración 31: La onda de Mayer	72
Ilustración 32: Relación nivel de bloqueo neuroaxial y poder total de la HRV.	76
Ilustración 33: Plan de análisis de los datos.....	90
Ilustración 34: HRV E-Motion	93
Ilustración 35: Interfaz gráfica del software Kuobios HRV	93
Ilustración 36: Posicionamiento óptimo de electrodos HRV E-EMotion.....	95
Ilustración 37: Metodología usada en la de obtención de información	97
Ilustración 38: Cambio entre las mediciones basales y posteriores a la inyección de anestésico local, de la HRV en el dominio de las frecuencias y el tiempo	101
Ilustración 39: Cambios en la HRV en el dominio del tiempo y de las frecuencias antes y después de la anestesia, en pacientes bradicárdicos y no bradicárdicos.	103
Ilustración 40: HRV basales en dominio del tiempo y frecuencias y su relación con hipotensión..	104
Ilustración 41: Relación HRV posterior a la administración subaracnoidea de anestésico local con el desarrollo de hipotensión.....	105
Ilustración 42: Relación HRV basal e hipotensión	106

Ilustración 43: Relación HRV posterior a la inyección de anestésico local y bradicardia	107
Ilustración 44: Cambio presión arterial sistólica y diastólica con la anestesia subaracnoidea	108
Ilustración 45: Relación presión arterial sistólica y diastólica basales con hipotensión	109
Ilustración 46: Presión arterial sistólica y diastólica post inyección y su relación con hipotensión	110
Ilustración 47: Frecuencia cardíaca basal y su relación con bradicardia	111
Ilustración 48: Frecuencia cardíaca posterior a la inyección y su relación con bradicardia	112
Ilustración 49: RMSSD basal y su relación con hipotensión con 2 definiciones de hipotensión.	118
Ilustración 50: Comparación del análisis espectral por medio de la FFT y el AR de registros basales y su relación con hipotensión.	120

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN:

Desde hace poco más de dos décadas se está observando un marcado interés, en el uso de la HRV para predecir un gran número de desenlaces, en un también gran número de situaciones clínicas. Estos artículos reflejan, que si bien se encuentra una relación entre la pérdida de la HRV y la ocurrencia de estos desenlaces, dan por sentado que la HRV es resultado exclusivo de la regulación autonómica sobre el cronotropismo cardíaco, logrando discriminar de una manera aparentemente clara la acción de los dos brazos del SNA sobre el nodo sinusal y explicando de esta manera la presentación de los desenlaces como consecuencia de un aumento o disminución de la acción del Sistema Nervioso Simpático o Parasimpático sobre el corazón.

Sin embargo a pesar de lo anteriormente expuesto, los datos más recientes sobre los determinantes de la HRV no son congruentes en afirmar que la regulación autonómica del sobre el nodo sinusal, es el único factor que interviene en la HRV, involucrando cada vez con más fuerza a la regulación realizada por el sistema barorreceptor en la presión arterial como un factor adicional a la regulación autonómica, que en conjunto explicarían mejor la existencia de la HRV. Dichos resultados, dejan más preguntas que respuestas y pueden incluso discutir el papel de la HRV en la evaluación del tono autonómico.^{4,7,19}

Por las razones anteriormente expuestas, consideramos pertinente la realización de una discusión fundamentada desde la fisiología, que logre aportar y dar recomendaciones sobre la utilidad de la HRV como estrategia en la evaluación de la función autonómica. Para lo cual se analizaran los datos de un estudio previo elaborado desde una perspectiva clínica (realizado por el autor de este trabajo de tesis), en donde se midió la HRV y se alteró la función autonómica por medio de la inyección subaracnoidea de un anestésico local.

2. . PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe relación entre la inyección de anestésicos locales en el espacio subaranoideo y los cambios en la regulación autonómica del ritmo cardíaco, con el desarrollo de hipotensión y/o bradicardia, en sujetos llevados a cirugía bajo anestesia regional subaracnoidea?

Responder esta pregunta nos permitirá conocer más de la interacción de las redes de información conocidas reguladas por el sistema nervioso autónomo, así como del papel y las posibilidades que tiene la medición de la HRV como estrategia para acercarse al estudio de la función autonómica, logrando adicionalmente recoger información importante sobre el futuro del análisis de la variabilidad, de la complejidad fisiológica y de variables complejas.

3. FUNDAMENTO TEÓRICO

Estudiar y lograr entender la variabilidad de la frecuencia cardiaca fue la puerta de entrada a una concepción diferente de los fenómenos biológicos y de la vida, el mundo de la variabilidad en la comprensión de los fenómenos biológicos, concepto relativamente nuevo que aparentemente llegó a rebatir conceptos fundamentales como el de “estado estable” y “homeostasis”, de lo cual personalmente como lo expresaré en párrafos posteriores, creo que más que refutar conceptos lo refresca y consolida⁸.

De esta manera decidí iniciar esta revisión, con una aproximación al mundo de la variabilidad y la complejidad fisiológica, para posteriormente definir las bases de los procesos fisiológicos que hasta el momento están identificados como los principales determinantes de la variabilidad del ritmo cardiaco, como son el sistema nervioso autonómico, el reflejo barorreceptor y las oscilaciones respiratorias y no respiratorias de la presión arterial y la frecuencia cardiaca. Para luego centrar la atención en el concepto, técnicas de medición, interpretación y determinantes fisiológicos de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (HRV).

3.1. Homeostasis y complejidad fisiológica.

En el siglo XIX, Claude Bernard postulaba la necesidad de mantener un “medio interno” estable y amable, para que el cuerpo pueda desarrollar sus procesos vitales, independientemente de las perturbaciones fisicoquímicas en el medio ambiente en el cual el organismo reside “medio externo”. Reportado en su “Introducción” de 1865, “la estabilidad del medio interno es la condición para la vida libre e independiente, permitiendo el desarrollo de funciones complejas e integradas”, avanzado así al concepto de “estado estable”^{20,21}.

Existen muchas interpretaciones y puntos de vista sobre el significado de “estado estable”, la palabra usada por Bernard fue “fixité” el cual es frecuentemente traducido al inglés como “constancy”, sin embargo algunos autores consideran que sería mejor entendido si se habla de “stability”²⁰. Lo que hace de esto, el punto de partida de las diferentes interpretaciones del concepto de homeostasis, el cual fue desarrollado por Walter Cannon casi siete décadas después.²⁰

Mantener en “estado estable” el medio interno, requiere de un organismo capaz de

modificarse así mismo de acuerdo a los estímulos externos (o cambios en el medio externo). Lo anterior, puede interpretarse como una contradicción, en el sentido que para mantenerse estable (medio interno) este debe ser modificable o “variable”; es así como una ligera inestabilidad es una condición necesaria para mantener la verdadera estabilidad fisiológica^{20,21}. De esta manera y guardando concordancia con Bernard, Walter Cannon selecciono el término “HOMEOSTASIS” (estado similar) en vez de “homostasis (mismo estado), reflejando una condición que “varia” pero que es relativamente “estable” en el tiempo²⁰.

Adicionalmente Bernard y Cannon concordaron con identificar a los estados de enfermedad, como la pérdida de la libertad e independencia del medio interno o la pérdida del “estado estable” y que el comportamiento de los cuerpos vivos está necesariamente dominado por el determinismo (principios o reglas totalmente determinadas y en donde el azar es solo un efecto aparente) y unido con las condiciones del orden fisicoquímico. Conceptos similares a frases actuales como que “existe un orden detrás del caos” y que “los estados de enfermedad implican pérdida de la complejidad fisiológica”^{20,21}.

Una característica de todos los sistemas biológicos es su complejidad. Esta complejidad es el resultado de la interacción de un gran número de unidades estructurales y de puntos de retroalimentación que permiten al organismo adaptarse a la vida cotidiana, en donde la no linealidad y la no estacionalidad más que la excepción son la regla, proponiendo de esta manera un cambio en el tradicional abordaje estadístico de los fenómenos de la vida.^{8,20,21}

La actual teoría de la complejidad fisiológica está fundamentada sobre dos pilares.

- El primero es que los organismos saludables bajo ciertos parámetros y rangos revelan “algún tipo de variabilidad”.
- El segundo es que este tipo de variabilidad se pierde con la edad y la enfermedad, disminuyendo así las capacidades adaptativas del individuo.

El término de interacción no lineal aplica cuando sus componentes interactúan de una manera no aditiva, es decir que el resultado es diferente a la suma de sus partes. Esta interacción está caracterizada por “cambios abruptos”, aparentemente al azar.^{8,22}

Tanto en el laboratorio de investigación, como en la práctica médica, se usan estrategias de monitoreo, evaluación y medición de donde se puede obtener mucha información sobre el estado homeostático y la salud de los sujetos. Sin embargo en la gran mayoría de los casos son tomados de manera intermitente y analizados bajo metodologías no adecuadas para analizar las complejas interacciones existentes. Es en

este escenario donde el análisis de la variabilidad biológica, representa una potente estrategia para evaluar la complejidad individual del sujeto, dejando un poco de lado la aproximación meramente epidemiológica de la vida. El análisis de la variabilidad por medio de series de tiempo (explicado en párrafos posteriores) es ampliamente usado en el estudio la variabilidad de los fenómenos biológicos^{8,23,24}.

La frecuencia cardiaca es probablemente la señal biológica compleja más accesible para el análisis, motivo por el cual fue escogida como técnica de medición de la complejidad del sistema nervioso autónomo en el desarrollo de esta tesis de maestría.

3.2. Fisiología del sistema nervioso autónomo:

3.2.1. Aspectos históricos:

Si bien las primeras aproximaciones al descubrimiento de SNA y de sus funciones, son meras descripciones y postulados funcionales, basados en disecciones anatómicas y por medio algunas aproximaciones al experimento, vale la pena hacer una breve revisión de estos periodos en la historia, ya que estos fueron el insumo para entender su fisiología.²⁵

Las estructuras que hoy en día se reconocen como parte del sistema vegetativo fueron morfológicamente descritas por galeno, donde por medio de la disección de cerdos, describió 6 pares craneales, el ganglio cervical superior, el ganglio cervical inferior, el ganglio semilunar y sus ramas comunicantes. Sus nociones anatómicas se encuentran plasmadas en la obra de Tissot publicada en 1778, titulada "*traité des nerfs*". El describía a las estructuras anteriormente mencionadas como suaves, debido a que provenían del cerebro y que estaban involucradas con la sensación. Estos nervios los llamó el espíritu del animal, los cuales salían de un órgano a otro produciendo un fenómeno denominado "*sympathy*", refiriéndose este como una colaboración entre órganos²⁵. (Ver ilustración 1).

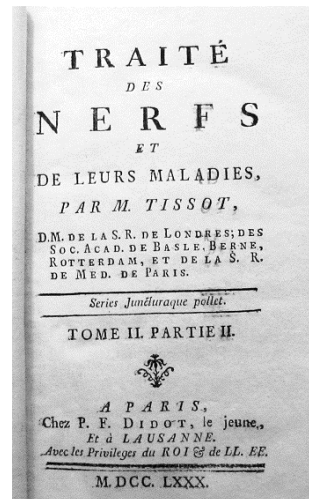


Ilustración 1: Portada de la ²⁵obra *Traité des Nerfs et de Leurs Maladies*. por M Tissot

Thomas Willis en 1664 en su obra titulada “*De cerebroianatome*”, describió el nervio vago y algunos nervios intercostales denominados simpáticos. Por otro lado estableció la diferencia entre movimiento voluntario e involuntario, el gobernado por el cerebro, otro gobernado por el cerebelo. Postulando que la “*sympathy*” Galénica viajaba por dos sistemas que se comunicaban unos con otros. ²⁵.

1727 Fracois Petit, cortando un nervio simpático superior en un perro, describió una triada compuesta por miosis, ptosis palpebral y enoftalmos, la cual en el siglo XIX fue también descrita por el oftalmólogo J.F Horner, por lo cual lleva su nombre. Posteriormente en 1732 el anatomista Danés Jacobus Winslow, realizo descripciones anatómicas de las estructuras con más detalle que cualquiera de sus predecesores, llegando a hacer un bella descripción de algunos de los ganglios del SNA y postulado que estos constituían pequeños cerebros, especulación que realizó sin ningún tipo de intento de abordaje experimental; sin embargo sus descripciones fueron claves para darle al término “*sympathy*” un significado más terrenal, alejándose de algunas posturas galénicas sobre el espíritu animal. Transformando al sistema nervioso en un transportador de la “*sympathy*”.²⁵

Sin embargo fue el pensamiento de Bichat, el que logró cambiar radicalmente la concepción del sistema nervioso autónomo, donde por medio de algunas observaciones, asumió una separación anatómica y funcional de la vida en los cuerpos animales, en dos diferentes formas o tipos de sistema nervioso, postulando su teoría de la independencia de la vida orgánica:

- Vida orgánica: Es la vida del corazón, los intestinos, los pulmones, etc. Siendo estos estructuras asimétricas y sin armonía, pero con un funcionamiento

continuo, la cual es independiente de la educación y el hábito, que se encuentra conectado con las pasiones y que tiene varios centros o ganglios “*cerebros pequeños*”. Dicha vida culmina con la muerte del corazón. Regulada por lo que él llamó sistema nervioso gangliónico y posteriormente denominado sistema nervioso vegetativo.

- Vida Animal: Relacionada con la actividad externa del cuerpo y que por el contrario es simétrica armoniosa y discontinua, formado por el hábito y la educación y gobernado por el intelecto, con único centro ubicado en el cerebro. Esta vida termina antes que la de muchos órganos, termina con la muerte del cerebro.

Para la mitad del siglo XIX la fuerte influencia de la teoría del sistema vegetativo tomo mucha más fuerza luego de la introducción de las observaciones microscópicas a los estudios morfológicos. Lo anterior le dio cimientos a la teoría postulada por Bichat sobre el carácter particular del sistema nervioso vegetativo. Con la publicación en 1842 del libro “The Autonomy of the Sympathetic Nervous System” por Bidder y Volkman, se lograron diferenciar diferentes tipos de fibras nerviosas (gruesas y delgadas), las cuales se originaban en los ganglios. También se realizaron observaciones microscopias sobre el origen de las fibras preganglionares. Para posterior mente reconocer que las fibras post ganglionares conducían al musculo de los vasos sanguíneos. Dichos hallazgos dieron fundamento al estudio, de lo que algunos años después se conociera como el “Sistema Vasomotor”. Sin embargo hasta esa fecha el nervio vago seguía siendo una parte más del sistema vasomotor, lo que continuó siendo así, hasta que en 1845 los hermanos Ernest y Eduard Weber, reprodujeron un arresto cardiaco en un modelo experimental animal, luego de la estimulación del nervio vago. Dicho capítulo le abrió la puerta al futuro estudio del sistema nervioso parasimpático y al concepto de “inhibición”, el cual fue fuertemente atacado por sus contemporáneos y solo defendido por Von Bezold, el cual en 1862 demostró la existencia de un área motora cardiaca en la medula oblonga.²⁵

En 1851 Claude Bernard, por medio de una sencilla pero brillante observación experimental, reconoce y describe como la sección de un nervio simpático cervical de un conejo, bloqueaba el sistema vasopresor aumentando el calibre de los vasos sanguíneos en la oreja del conejo y un año más tarde junto con Braun Sequard lograron obtener contracción de los vasos sanguíneos al estimular eléctricamente el cabo distal del nervio seccionado.²⁵

El conocimiento moderno del sistema vegetativo está basado en las investigaciones realizadas en la Universidad de Cambridge por W.H. Gaskell y Jhon Newport Langley.

Evidenciando en 1885 que el simpático se comunica con la medula por medio de las ramas comunicantes y posteriormente que el flujo simpático pasaba a través de las células del asta lateral de la médula. Todo lo anterior escrito en su trabajo titulado “*The vegetative system: The autonomic nervous system*”. Donde también se introduce el concepto de antagonismo entre el sistema nervioso simpático y parasimpático, por medio de sus experimentos usando nicotina. Experimentos que ayudaron a Hirschman en 1863 a inducir parálisis en los nervios simpáticos cervicales. En 1901 el mismo Langley encontró que la inyección de extracto de suprarrenal tenía los mismos efectos que la estimulación simpática.²⁵

El estudio del sistema nervioso autónomo en el siglo XX, se ocupó principalmente en la identificación y estudio fisiológico de las partes intracraneales del sistema vegetativo y su relación con las glándulas endocrinas, se logró reconocer al hipotálamo como la estructura que controla los ganglios cervicales, se encontraron las conexiones entre el hipotálamo y la glándula pituitaria. Walter Cannon en 1920, realizó minuciosos estudios sobre las vías relacionadas con los ajustes al estrés del sistema nervioso simpático y la medula suprarrenal. Walter Hess demostró en 1920 brillantemente la influencia del hipotálamo sobre el sistema vegetativo, experimentos que le hicieron merecedor del premio nobel fisiología y medicina en 1949, donde también logró diferenciar los impulsos de características trofotropicas del parasimpático y ergotropicas del simpático. Para el mismo periodo de tiempo, se hicieron aportes importantes en el descubrimiento sobre la transmisión química de los impulsos nerviosos en el sistema vegetativo. En 1907 se encontraron efectos similares a la estimulación del nervio vago, secundarios a la inyección de muscarina, año en el que también se describió la colina, hallazgo fundamental para que en 1921 Loewi descubriera que la transmisión de los impulsos por el vago son mediados por la acetil colina. En 1907 se demostró la similitud con la estimulación simpática y los efectos de la inyección de ergot. Cannon en 1931 asilo una sustancia parecida a la adrenalina, la cual llamó “*simpatina*”, y que solo hasta 1946 se logró identificar como noradrenalina y se estableció su relación con la transmisión sináptica simpática y de esta manera juntar las partes del rompecabezas de lo que hoy podemos diferenciar como sistema adrenérgico y colinérgico.^{25,26}

3.2.2. Fisiología del Sistema Nervioso Autónomo:

El Sistema nervioso Autónomo, fue finalmente definido por Langley en 1898, donde se incluyó al sistema de nervios locales que inervan los intestinos (sistema nervioso entérico) y las neuronas eferentes inervando las glándulas y músculos involuntarios, por medio de sus dos ramas principales, el Sistema Nervioso Simpático (SNP) y el Sistema Nervioso Parasimpático (SNP). Sus raíces salen del Sistema Nervioso Central e inervan las células efectoras por medio de dos sinapsis. Los axones salen del SNC

(tallo cerebral y el cordón espinal) y hacen sinapsis con el ganglio autonómico de relevo, lo cual en conjunto constituyen la primera neurona o neurona pre ganglionar, posteriormente emerge del ganglio autonómico de relevo otro axón el cual se dirige al tejido objetivo, llamándose así neurona post ganglionar. (Ver ilustración 2). Como general el Sistema ambas ramas del SNA trabajan de manera antagónica para controlar y regular la función visceral. Un incremento de las condiciones de stress, ansiedad, actividad física o excitación, aumentaran la actividad de SNS, mientras que por ejemplo durante el reposo, se incrementa la actividad del SNP.²⁷

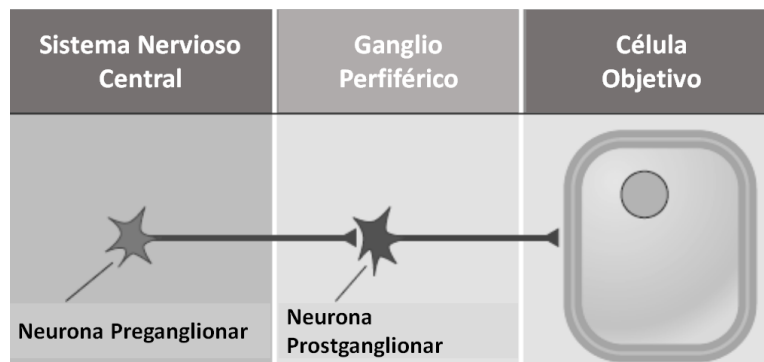


Ilustración 2: Organización básica del Sistema Nervioso Autónomo. Tomada y modificada de Medical Physiology Boron and Boulpaep 3e 2016

Las neuronas simpáticas preganglionares se originan de los segmentos medulares T1 a L3, en las células de columna intermedio lateral medular y realizan sinapsis con las neuronas post ganglionares en la cadena simpática paravertebral. Si bien las neuronas preganglionares se originan de los niveles T1 o L3, estas se expanden desde la parte alta del cuello hasta el coxis. Anatómicamente el SNS posee fibras preganglionares cortas y fibras postganglionares largas.

Por otro lado el SNP tienen un origen cráneo sacro, que difiere de la distribución toraco lumbar del SNS. De esta manera las neuronas parasimpáticas preganglionares se originan en el bulbo raquídeo, el puente, el encéfalo y en el cordón espinal en los niveles S2 y S4. Estas fibras preganglionares parasimpáticas se distribuyen intracranealmente como cuatro nervios intracraneales o pares craneales. Los ganglios parasimpáticos se encuentran muy cerca del órgano efector, motivo por el cual las fibras preganglionares son largas y las postganglionares son cortas. (Ver ilustración 3).

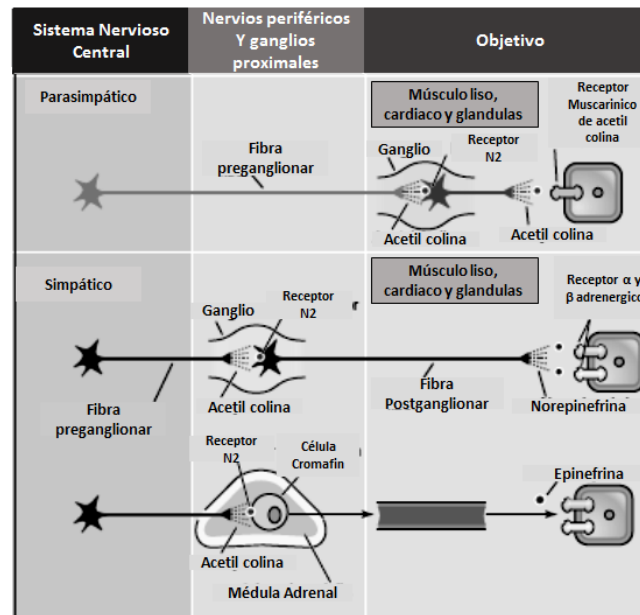


Ilustración 3: Organización funcional Sistema nervioso autónomo (simpático y Parasimpático). Tomada y modificada de Medical Physiology Boron and Boulpaep 3e 2016

Funcionalmente, las dos ramas del SNA actúan de manera antagónica en la mayoría de órganos (con algunas excepciones). Esta diferencia funcional radica fundamentalmente en tres aspectos:²⁷

1. Los neurotransmisores involucrados en las dos ramas del SNA principalmente en su parte postganglionar son diferentes. Mientras que en el SNP es la acetilcolina el neurotransmisor por excelencia, en el SNS son las catecolaminas (noradrenalina y adrenalina).
2. La existencia de diferentes tipos de receptores metabotrópicos acoplados a varias subclases de proteínas G, con la capacidad de generar diferentes cascadas intracelulares o por el contrario bloquear su generación en el órgano efector (G_s, G_i, G_q), que responden a la interacción con la misma sustancia. De esta manera se puede explicar cómo la misma sustancia, por ejemplo la acetilcolina, genera efectos contrarios en el nodo sinusal y en el músculo liso bronquial y de la misma manera como dos sustancias diferentes, por ejemplo noradrenalina y acetilcolina, producen efectos antagónicos en las células del nodo sinusal.
3. Las diferencias en distribución regional de los diferentes tipos de receptores. Así por ejemplo los receptores del SNS que ubican en el músculo liso vascular es de

tipo α_1 , mientras que los que se ubican en las células miocárdicas son de tipo β_1 , cada uno acoplado a diferentes tipo de proteína G, lo que genera diferentes tipos de cascada intracelular y por ende efectos diferentes.

4. En el caso del SNS, la existencia de selectividad relativa y concentración dependiente por los receptores, según el tipo de catecolamina involucrada. De esta manera se ve como por ejemplo la noradrenalina presenta una selectividad relativa por los receptores α_1 y por otro lado la adrenalina tiene un comportamiento menos selectivo por los receptores. De esta manera se observa como la noradrenalina, produce principalmente vasoconstricción arterial y venosa, con un menor efecto cronotrópico e inotrópico positivo y por otro lado la adrenalina debido a su baja selectividad produce un potente efecto vasoconstrictor, inotrópico y cronotrópico positivo.

Los receptores parasimpáticos en el órgano efector que responden a la acetil colina son de tipo Muscarínico (M), de los cuales existen tres subtipos principalmente (M_1 , M_2 y M_3) cada uno acoplado a diferentes tipos de proteína G y distribuidos cada uno en mayor densidad en células efectoras diferentes. De la misma manera los receptores de tipo simpático en el órgano efector que responden a las catecolaminas, son de fundamentalmente de tres tipos α , β y D (dopa) adrenérgicos, cada uno con subtipos relacionados también al tipo de proteína G al cual se encuentran acoplados y también cada uno distribuidos en diferentes órganos efectores.²⁷ (Ver tabla 1).

Tabla 1: Receptores Postsinapticos del SNA. Tomada de Boron and Boulpaep 3e 2016

Tipo de receptor	Proteína G	Enzima acoplada	Segundo Mensajero
N1 y N2 Nicotinicos	No (Inotrópicos)		
M1, M3 Y M5. Muscarinicos Acetil Colina	G_q	Fosfolipasa C	IP3 y DAG
M2, M4. Muscarinicos Acetil colina	G_i	Adenilato ciclasa	Baja concentraciones de cAMP
α_1 Adrenergico	G_q	Fosfolipasa C	IP3 y DAG
α_2 Adrenergico	G_i	Adenilato ciclasa	Baja concentraciones de cAMP
β_1 Adrenergico	G_s	Adenilato ciclasa	Sube concentraciones de cAMP

β_2 Adrenergico	G_s	Adenilato ciclasa	Sube concentraciones cAMP
β_3 Adrenergico	G_s	Adenilato ciclasa	Sube concentraciones cAMP

3.3. Bases fisiológicas del cronotropismo cardiaco:

El potencial de acción cardiaco se origina en un grupo de células en el nodo sinusal, localizado en el nodo sinusal. Estas células se despolarizan espontáneamente y generan potenciales de acción a una frecuencia regular, usualmente a una frecuencia intrínseca de 100 latidos por minuto, debido a que las células cardiacas están unidas entre sí por uniones gap, los potenciales de acción se prolongan de célula a célula, de la misma manera como el potencial de acción se transmite a través de un axón. Sin embargo tanto el sistema nervioso simpático como parasimpático pueden modular y regular la actividad intrínseca del nodo sinusal²⁷.

Existen diferentes tipos de potencial de acción cardiaco, según la estructura cardiaca que la origine reflejando en estas diferentes funciones. Estas diferencias, se deben a que las células de cada región cardiaca poseen diferentes tipos de canales involucrados en su generación. Los potenciales de acción cardiacos poseen en general cuatro tipo de corrientes de membrana voltaje y tiempo dependientes.²⁷ (Ver tabla 2).

Corriente	Nombre	Canal	Potencial membrana reposo mV
I_{Na+}	Corriente rápida de Na+	NAV 1.5 (Canal voltaje dependiente)	+ 60
I_{Ca++}	Corriente Ca++	CAV 1.2 (Canal tipo L)	+120
I_{K+}	I_{KR} Repolarizadora I_{KS} Repolarizadora I_{To} Acoplado prot G Sensible a ATP	Heteromultimérico Heteromultimérico Voltaje dependiente Heteromultimérico Heteromultimérico	-100
I_f (Na+ y K+)	Corriente marcapaso		-35

Tabla 2: Corrientes involucradas en el potencial de acción miocárdico

Tradicionalmente, los cambios en el potencial de membrana durante el potencial de

acción cardíaca se pueden dividir en fases ²⁷.

Fase 0: Representa el ascenso en el potencial de acción en las células del potencial de acción, la cual es mediada por la corriente $I_{Ca^{++}}$, cuando este es lento y mediada por $I_{Na^{+}}$ cuando este es rápido.

Fase 1: Representa la repolarización rápida del potencial de acción, la cual es secundaria a inactivación de las corrientes de sodio y calcio y adicionalmente a la aparición de la corriente transitoria de potasio o I_{to} .

Fase 2: Está representada por la fase de meseta del potencial de acción, la cual se observa de una manera más marcada en las células ventriculares, a cual depende principalmente de la entrada de calcio o sodio.

Fase 3: Llamada también fase de repolarización definitiva la cual depende de diferentes tipos de corrientes de potasio.

Fase 4: Representa la diástole eléctrica del potencial de acción. El voltaje de membrana al término de esta fase se conoce como el máximo potencial diastólico. Dicha fase está involucrada en la generación del ritmo y el funcionamiento del marcapaso en las células del nodo sinusal y en el modo AV, en donde corrientes de potasio, calcio y especialmente la I_f es la encargada de producir la actividad marcapaso durante esta fase. Las células auriculares y ventriculares no tienen corrientes tiempo dependientes en esta fase. (Ver ilustración 4).

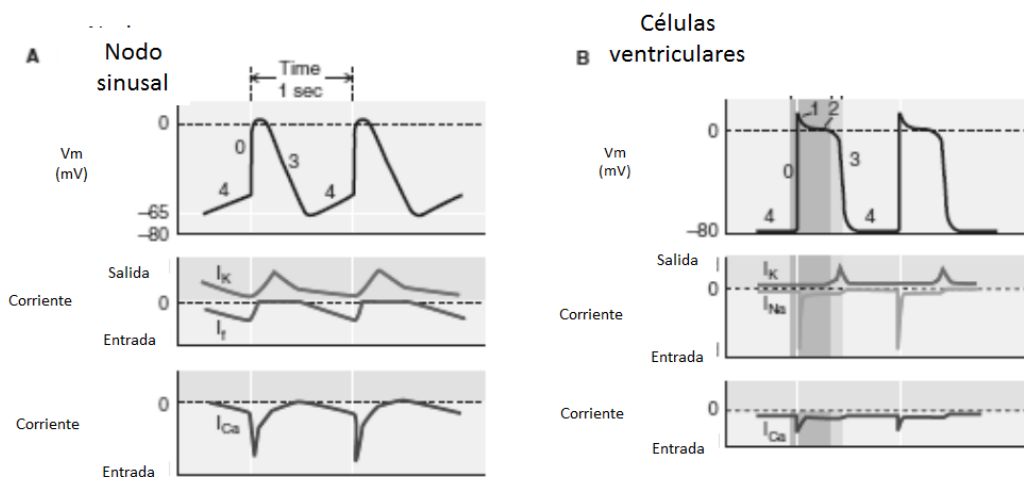


Ilustración 4: Potenciales de acción células marcapasos (nodo sinusal) y miocárdicas (células ventriculares). Tomada y modificada de Medical Physiology Boron and Boulpaep 3e 2016

3.3.1. Corriente “Funny” I_f :

Se encuentra en las células del nodo sinusal, nodo AV y en fibras de Purkinje, el canal involucrado en el desarrollo de esta corriente, es un canal iónico sin especificar relacionado con los canales nucleótidos llamado HCN. Dichos canales conducen potasio y sodio, el potencial de reposo de esta corriente está a -20 mV. Dicha corriente se le llama Funny (curiosa), debido a que a pesar de estar compuesta por tránsito de cationes, no lleva a potenciales positivos y son activados con la hiperpolarización al final de la fase 3 de potencial de acción, contribuyendo con la actividad del marcapasos.

²⁷

3.3.2. Marcapasos cardiaco:

El corazón normal posee tres marcapasos naturales, estos son el nodo Sinusal, el nodo AV (aurículo ventricular) y las fibras de Purkinje. Estas células tienen la característica de generar despolarizaciones espontáneas las cuales son dependientes al tiempo. Cualquiera de las células anteriormente mencionadas, es capaz de generar potenciales de acción de manera espontánea y de esta manera iniciar el latido cardiaco. De esta manera el marcapasos que posea la frecuencia cardiaca intrínseca más alta, será el encargado de iniciar la despolarización de las demás células miocárdicas ²⁷.

3.3.2.1. Nodo Sinusal:

Se encuentra ubicado en la aurícula derecha, justo en la llegada de la vena cava superior y es reconocido como el sitio de origen del latido cardiaco en los corazones de los mamíferos, debido a que de todas las células con posibilidad de actividad marcapasos, es este el que tiene la frecuencia intrínseca más alta, con una frecuencia cardiaca intrínseca de más o menos 60 despolarizaciones por minuto o más rápido (ver más adelante). Este se comporta como un oscilador, en donde se producen frecuentes interacciones entre la corriente tiempo dependiente (I_f) y las ligadas a voltaje ($I_{Ca^{++}}$ y $I_{K^{+}}$), las cuales controlan el ritmo intrínseco del ritmo sinusal, la suma de estas tres corrientes (una con dirección de salida y dos con dirección de entrada), generan una despolarización lenta en la fase 4 del potencial de acción. El potencial diastólico máximo alcanzado es de -60 a -70 mV, el cual sube hasta superar el umbral de -55 mV, voltaje en el cual se inició a la despolarización lenta de las células del nodo sinusal por acción de la $I_{Ca^{++}}$. Estas corrientes están también bajo control local y externo, por medio (entre otros) del SNA ²⁷.

3.3.3. Modulación autonómica de la actividad del marcapaso, la velocidad de conducción y la contractilidad.

El nodo sinusal puede bajar la frecuencia de disparo, por tres tipos de mecanismos, los cuales son usados de manera inversa para aumentar la frecuencia de disparo:²⁷ (Ver ilustración 5).

1. Disminución de la pendiente de despolarización durante la fase 4, con lo que se prolonga el tiempo en el cual el voltaje de membrana sobrepasa el umbral, con lo que el tiempo de diástole se ve aumentado y de esta manera se disminuye la frecuencia cardíaca
2. Hacer más negativo el potencial diastólico máximo, produciendo una hiperpolarización máxima de la membrana.
3. Hacer el potencial umbral más positivo, dificultando así su sobrepaso y dificultando el inicio de la despolarización.

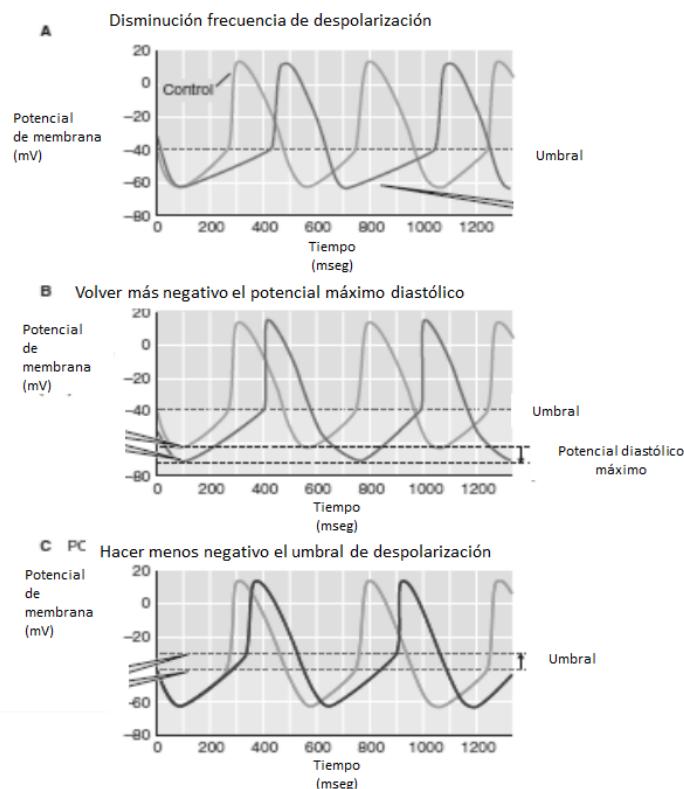


Ilustración 5: Mecanismos de modificación de la frecuencia en la generación del potencial de acción de las células del nodo sinusal. Tomada y modificada de Medical Physiology Boron and Boulpaep 2016

3.3.4. Acción de la Acetil Colina sobre el cronotropismo:

El nervio vago, libera acetil colina en el nodo sinusal y AV, por medio de la interacción de esta a los receptores muscarínicos tipo M2 y como resultado la disminución de la actividad intrínseca del marcapasos por los tres mecanismos descritos anteriormente. Primero la acetil colina disminuye la I_f , induce apertura de los canales GIRK, aumentando así la conductancia para el K+, haciendo así el potencial diastólico máximo más negativo y por otro lado reduciendo la $I_{Ca^{++}}$ volviendo así el umbral de despolarización menos negativo. Debido a que en condiciones normales el sitio de comando es el nodo sinusal. En el nodo AV sus efectos disminuyen la velocidad de conducción.²⁷

3.3.5. Acción de las Catecolaminas sobre el cronotropismo:

La innervación simpática sobre el corazón es abundante, las catecolaminas interactúan sobre el receptor B1 y producen un incremento de la frecuencia cardiaca, por medio del aumento de la I_f en el nodo sinusal y el aumento de la $I_{Ca^{++}}$ (haciendo el umbral de despolarización más negativo). Las catecolaminas no producen cambios en el potencial de membrana máximo diastólico²⁷.

3.4. Fisiología del sistema barorreceptor:

3.4.1. Aspectos históricos:

La presión arterial es controlada por el sistema cardiovascular, para tal fin la circulación periférica se encuentra regulada por una serie de mecanismos nerviosos controlados a nivel central y otros propios controlados por estructuras y redes de retroalimentación negativa a nivel periférico, ubicadas estratégicamente en el sistema circulatorio. El descubrimiento y comprensión de los diferentes mecanismos involucrados en el control de esta variable, así como los diferentes modelos experimentales que desarrollaron a través de la historia para acercarse a comprender estos fenómenos, suman ya más de 150 años (especialmente los hechos ocurridos durante el siglo XIX y la primera mitad del siglo XX), con miles de páginas, cientos de experimentos de vital importancia metodológica y experimental, que le aportan y le dan soporte al desarrollo de la fisiología experimental y agrega interesantes páginas a la historia de la medicina. Personajes como Claude Bernard, Otto Loewi, Edgar Douglas Adrian, Corneille Heymans, Heinrich Ewald Hering, Allen Cowley, Arthur Guyton, entre otros, llenan las páginas de este interesante capítulo²⁸.

En 1852, Claude Bernard, seccionando un nervio simpático cervical, descubrió que se producía un incremento en la temperatura y un aumento marcado en el calibre de los vasos de la oreja del animal, con lo cual realizó la hipótesis de la existencia de un tono vasomotor y atribuyendo sus observaciones a la pérdida de este tono. Dicho experimento quedó plasmado en la obra “La lección de Claude Bernard” del pintor Lhermitte en 1883. (ver Ilustración 6). Luego, aplicando corriente eléctrica, el mismo logró estimular eléctricamente el nervio seccionado y producir vasoconstricción de los vasos de la oreja del conejo. Marcando el inicio del estudio del control de la circulación^{28,29}. (Ver ilustración 6).



Ilustración 6: “La lección de Claude Bernard” del pintor Lhermitte en 1883

En 1932 luego de recibir el premio Nobel de Medicina o Fisiología por lograr probar la existencia de electricidad en las neuronas usando un electrómetro capilar y un tubo de rayos catódicos, Sir Edgar Douglas Adrian, registro la actividad eléctrica de una fibra nerviosa del nervio óptico puesta bajo estimulación lumínica. Logra publicar junto con D. W. Bronk y G. Phillips las bases fisiológicas del tono vasomotor, en su artículo “Discharges in mammalian sympathetic nerves”, utilizando un oscilómetro e implanto un electrodo en un nervios periférico, logró observar la existencia de descargas tónicas a una frecuencia que oscilaba entre 3 y 6 Hz, en los nervios que inervan los vasos sanguíneos simpáticos, manteniendo de esta manera el tono de los vasos sanguíneos observados, dándole más sustento experimental a las observaciones realizadas por Claude Bernard.^{26,28} (Ver ilustración 7).

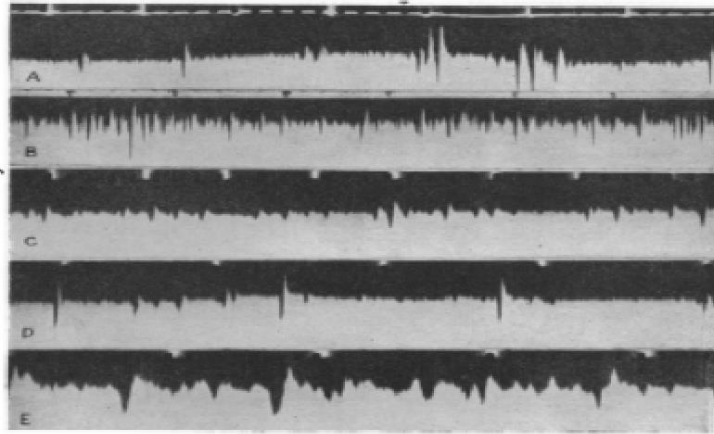


Ilustración 7: Imagen tomada del artículo de Edgar Douglas Adrian y W Bronk "Discharges in mammalian Sympathetic nerves" J. Physiology 1932

Gracias a la invención del quimografo por el físico y fisiólogo Alemán Carl Ludwig, en el año de 1869 Karl Ewald Constantine Hering y Ludwig Traube en 1865, observaron que la presión arterial presentaba oscilaciones que tenían una relación temporal directa con el ciclo respiratorio. Años más tarde en 1876 el fisiólogo también Alemán Siegmund Mayer, antiguo asistente de Karl Hering y por esa fecha profesor de fisiología asociado de la Universidad de Viena, encontró que existen oscilaciones en la presión arterial con una frecuencia menor al ciclo respiratorio, usualmente entre 0.04 y 0.015 Hz, las cuales son conocidas hoy en día como Ondas de Mayer y Traube y que podrían corresponder al tono simpático efectuado por SNA sobre los vasos sanguíneos ²⁸.

Años más tarde en 1923 Heinrich Ewald Hering, hijo del ya mencionado Karl Hering, descubrió y describió brillantemente el reflejo barorreceptor. Interesado en la bradicardia secundaria al masaje del seno carotideo descrita sesenta años antes, se plantea la hipótesis que en el seno carotideo se encuentra un mecano receptor que podría estar involucrado en el fenómeno de interés. Para lo cual recurre a la experimentación con perros, colgando un peso de 64 gramos en el seno carotideo del mamífero, observó la generación de taquicardia e hipotensión. Posteriormente al retirar el peso del seno, observó el desarrollo de bradicardia e hipertensión. Corroborando posteriormente sus resultados, por medio de la estimulación eléctrica el seno carotideo, generando bradicardia e hipotensión. Hoy en día rama del nervio glossofaríngeo que inerva el seno carotideo se conoce como Nervio de Hering. Todos estos experimentos fueron realizados usando el quimografo de Ludwig, el cual se conectó a una arteria del animal de experimentación. ²⁸ (Ver Ilustración 8).

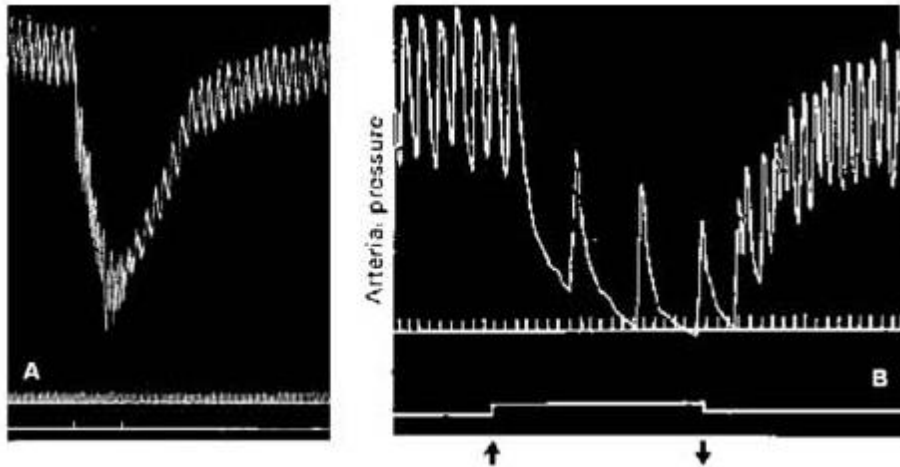
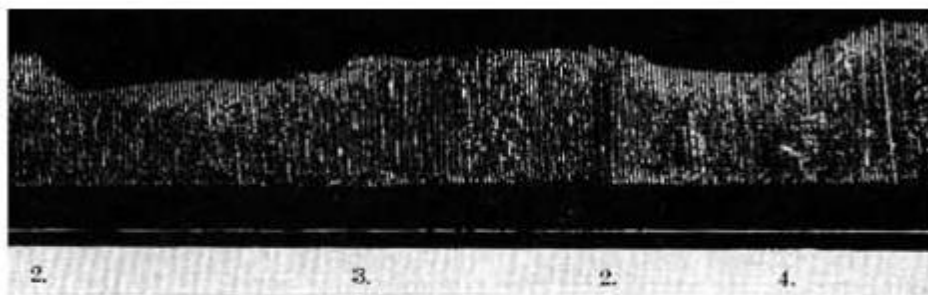


Ilustración 8: Imagen del experimento realizado en 1923, por Heinrich Ewald Hering, donde demuestra la existencia del Barorreceptor carotídeo. Por medio de la imposición de un peso de 64 gramos en el seno carotídeo

Por otro lado, casi contemporáneo a los experimentos de Hering, Otto Loewi en 1921, encuentra una sustancia que se encontraba en el nervio vago, la cual era la responsable de la bradicardia resultante luego de la estimulación de este nervio en el corazón, dicha sustancia la llamo “vagusstoff”, la cual años más tarde fue reconocida como acetil colina. Su abordaje experimental consistió, en realizar una estimulación eléctrica del Nervio Vago de una rana dispuesto en aislamiento en un medio acuso y recoger el sobrenadante del medio, para posteriormente inyectarla directamente en el corazón de otra rana.²⁸ (Ver ilustración 9).



Loewi O. Ueber humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung. Pflüg. Arch 1921;189:239-242.

Ilustración 9: Imagen del experimento donde Loewi en 1921. Demuestra la presencia de una sustancia que secretaba el nervio vago, luego de la estimulación eléctrica de este

Colocándole otra pieza al rompecabezas, los estudios de Corneille Heymans, se enfocaron en estudiar las zonas aferentes y eferentes, por medio de un ingenioso

modelo de circulación cruzada en perros, los cuales le valieron para ganar el premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1938. Aislando la cabeza de uno de ellos y manteniendo integro el nervio vago; preservó la circulación a través de las arterias carótidas y las venas yugulares conectándolas a un perro donante. Observó que al inyectar adrenalina en el perro donante se producía hipertensión en este y a la vez hipotensión y bradicardia en el perro receptor, por otra parte si se seccionan los nervios vagos del receptor, se lograba abolir la bradicardia en este.²⁸

Posteriormente en el año de 1949 Walter Cannon, en compañía de Arturo Rosenblueth, en su estudio titulado “The Hypersensitivity of denervated structures”, describieron una sustancia que bautizaron “*simpatina*”, como la sustancia que provenía de los nervios simpáticos y que era la responsable de la taquicardia e hipertensión luego de la estimulación de las fibras simpáticas correspondientes. Encontrando además en su abordaje experimental, que los vasos denervados mostraban hipersensibilidad a la denervación.²⁸

Años más tarde producto de un interesante trabajo de colaboración, entre alumnos y maestro. Arthur C. Guyton y sus alumnos Allen Cowley y Jean Liard, observaron como la denervación de los receptores de la carótida y de la aorta en el perro, producía oscilaciones en la presión arterial durante toda la vida del animal y lograron demostrar cómo estas oscilaciones eran producto de la falta de compensación del reflejo barorreceptor.²⁸ (Ver ilustración 10)

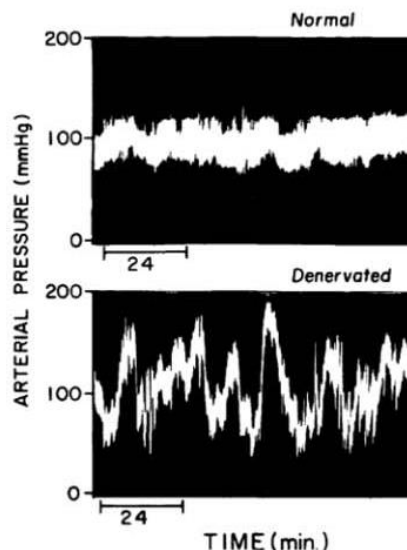


Ilustración 10: Imagen del experimento donde Artur Guyton junto Cowley en 1973. Demuestran el aumento de la variabilidad de la presión arterial luego de la denervación sino aortica

Años después en 1973, la fructífera colaboración entre Guyton y Cowley, mostraron que la denervación sino aortica aumentaba la variabilidad de la presión arterial, también se observaba una estabilidad y estancamiento aparente de la frecuencia cardiaca, la cual años más tarde se reconoció como disminución de la variabilidad de la frecuencia cardiaca.²⁸

El descubrimiento del barorreceptor generó grandes contribuciones al estudio de los cambios y ajustes de la presión arterial. La historia de la evolución del concepto del reflejo barorreceptor, se encuentra íntimamente ligada al desarrollo del concepto de la variabilidad de la presión sanguínea y de la frecuencia cardiaca, a los cuales me referiré en páginas posteriores.²⁸

3.4.2. Sistema barorreceptor y la regulación de la presión arterial a corto plazo:

El estudio de los sistema de reflejos neurales que regulan la presión arterial, se fundamentan en la existencia de un asa de retroalimentación negativa, que por medio de detectores, efectores y vías de comunicación de la información, se logran realizar ajustes instantáneos en la presión arterial, con el objetivo de mantener la presión de perfusión sanguínea suficiente, que soporten el metabolismo celular.

Este modelo de análisis, fue elaborado a partir de la “Teoría general de los sistemas”, descrita por primera vez en el año de 1950 y solo publicada hasta 1969 en la obra titulada, “Teoría General de los Sistemas” por el biólogo Ludwig von Bertalanffy (1901 – 1972), en la cual mencionaba la necesidad de diseñar un mecanismo integrador entre las ciencias naturales y las sociales, que lograra entender los fenómenos biológicos y sociales desde una perspectiva holística e integradora (sistemas reales), alejándose de la aproximación reduccionista de la ciencia clásica (sistemas abstractos, como los que estudia la física). Intentando de esta manera conciliar la disputa filosófica entre la aproximación mecanicista vs la teleológica de los fenómenos; esta última explicada desde la “Teoría cibernética de los sistemas”, descrita por Norbert (1894 – 1964) en 1948, en su libro “Cibernética o el control y comunicación en animales o maquinas”, donde introduce en concepto de “Feedback o retroalimentación” y como el comportamiento de muchos sistemas biológicos y cibernéticos, están regulados por circuitos de retroalimentación negativa.³⁰

De esta manera, el análisis de los fenómenos biológicos (regulación de la presión arterial), por medio de la “Teoría general de los sistemas” y de su resultante la “Teoría cibernética de sistemas”, nos muestra como partiendo de la observación del fenómeno (cambio en la presión arterial), se pueden desglosar los factores que intervienen en el resultado final, luego comprender la relevancia de cada factor en este resultado y de

esta manera analizar cada uno de estos por separado, con el objetivo de lograr formar conjuntos con los factores que tienen características funcionales o estructurales similares y con esto desarrollar un “Modelo informático”, que relacione todos los conjuntos formados, por medio de rutas de transmisión de la información y de esta manera plantear la hipótesis de la existencia del sistema de interés. Posteriormente esta hipótesis debe ser sometida a experimentación, con el objetivo de comprobar, la existencia del sistema de retroalimentación negativa de interés.³⁰

Es así, como el sistema barorreceptor se encuentra organizado, por medio de un sistema de retroalimentación negativa, organizado en conjuntos funcionales y comunicados por vías de información, así: ^{27,29}

- **Detectores:**
 - **Primarios:** Barorreceptor. Los cuales son receptores de estiramiento o mecanorreceptores, que responden a la distensión de las paredes vasculares (carotideo y aórtico), por medio del censado de cambios en las presiones transmuralas en las paredes del vaso.
 - **Secundarios:** Quimiorreceptores. Estos detectan cambios en la presión de O_2 , PCO_2 y pH.
- **Vía aferente:** Aferencias nerviosas ramas del Nervio Glosofaríngeo y del Nervio Vago, que llevan la información generada por medio de la mecano transducción realizada por los detectores primarios a los centros de coordinación central.
- **Centro de coordinación central:** Localizados en el SNC, especialmente bulbares, con participación de estructuras y unidades funcionales superiores como el hipotálamo y la corteza cerebral.
- **Vía eferente:** Estos conducen la información de los centros de regulación central a los efectores.
- **Efectores:** Marcapasos cardíaco y músculo miocárdico (en el corazón), músculo liso vascular (en arterias y venas) y medula suprarrenal

El proceso completo se conoce como control barorreceptor de la presión arterial, en donde el asa de retroalimentación negativa, está diseñada de manera tal que un incremento en la presión transmural arterial, genere bradicardia y vasodilatación

compensatoria y por otro lado una disminución de la presión transmural arterial, produzca el efecto contrario.²⁷ (Ver ilustración 11).

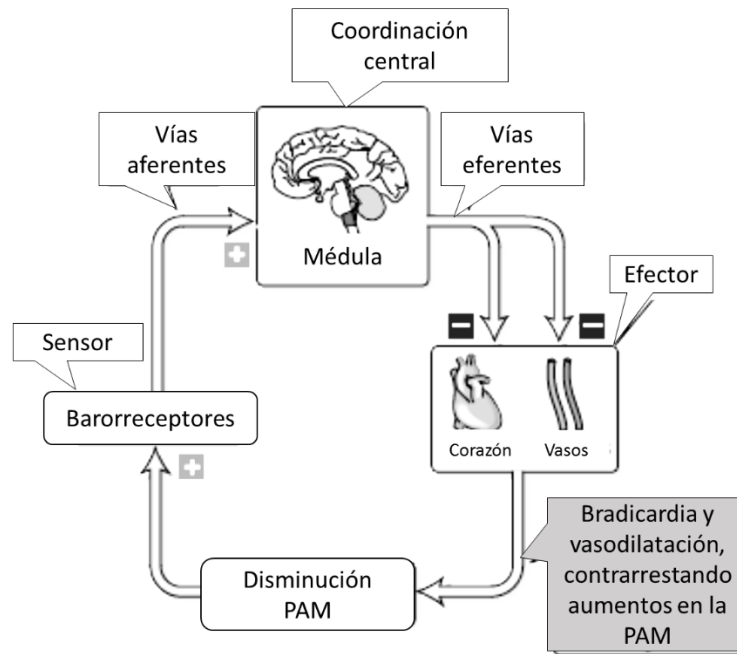


Ilustración 11: Organización del sistema de retroalimentación negativa del barorreceptor. Tomada y modificada de *medical Physiology Boron and Boulpaep 3e 2016*

Los sensores del circuito están formados por un grupo de mecanorreceptores, localizados todos en puntos estratégicos de alta presión del sistema cardiovascular, siendo los más importantes los localizados en el seno carotideo y en el arco aórtico. El seno carotideo es una parte muy distensible de la pared carotidea, el cual está localizado justo en la bifurcación de la arteria carótida interna, sus paredes arteriales están compuestas por fibras elásticas con poco colágeno y músculo liso. El Arco aórtico también es altamente distensible.²⁷

Los dos barorreceptor están compuestos por brazos y varicocidades terminales de fibras nerviosas mielinicas y amielinicas, las cuales se encuentran entre cruzadas con las capas elásticas de la pared del vaso. Dichas terminaciones nerviosas presentan varios tipos de canales voltaje dependiente de la familia TRP, los cuales participan en la transducción electromecánica y en la modulación de la transducción. Un aumento en la diferencia de presión transmural, distiende el vaso y deforma el receptor, incrementando así la frecuencia de disparo de los barorreceptores.²⁷

La mecano transducción al estiramiento de los barorreceptor, se caracteriza por ser modulada por la frecuencia, motivo por el cual se observa cómo mayores incrementos en la presión arterial, generan disparos de mayor amplitud y frecuencia.²⁷

La respuesta de los barorreceptores, muestra un patrón bifásico. Así un incremento en la presión, genera inicialmente una potente pero corta despolarización, seguida de otra pequeña pero estable. De esta manera, logrando responder, tanto a la amplitud, como a la característica oscilante de la presión arterial.²⁷ (Ver ilustración 12).

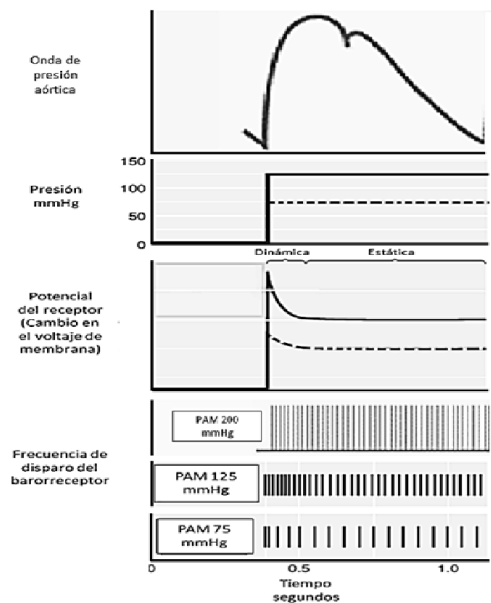


Ilustración 12: Respuesta bifásica del Barorreceptor y la relación que tiene la presión arterial con la frecuencia de disparo de los barorreceptores, a diferentes valores de presión arterial media. Se pueden apreciar la característica dinámica y le estática en el potencial de acción de los barorreceptores a 125 mmHg (línea continua) y a 75 mmHg (línea punteada) de presión arterial media. Observe diferencia en la frecuencia de disparo del barorreceptor en la porción sistólica vs la diastólica de la curva de presión arterial, la cual se pierde con presiones arteriales medias de 200 mmHg. Tomado y modificado de Boron and Boulpaep 3e 2016

3.4.3. Reajuste del Barorreflejo.

La respuesta barorrefleja puede ajustarse a cambios súbitos y/o sostenidos en la presión arterial, este fenómeno se conoce como “Reajuste Barorreflejo”. Este puede ser resultado de reajustes en la actividad del Barorreceptor (Reajuste periférico) o producto de ajustes entre las vías aferentes autonómicas de comunicación, la interpretación central de estas y las vías eferentes (reajuste central). Dicho reajuste presenta características diferentes con flujos continuos vs flujos pulsátiles, en los modelos de experimentación realizados.¹⁹

El reajuste periférico del Barorreceptor, involucra un cambio en la relación entre presión y actividad barorreceptora ante cambios en los niveles de presión arterial, de esta manera cambiando el umbral de despolarización de los barorreceptores. Este fenómeno se observa en la FASE DIASTÓLICA de la curva de presión arterial y se pueden identificar tres tipos de respuesta relacionadas con la duración del cambio en la presión arterial, así: ¹⁹ (ver ilustración 13)

- Reajuste instantáneo
- Reajuste agudo: Luego de segundos o minutos de elevaciones sostenidas de la presión arterial
- Reajuste crónico: Cuando hay hipertensión crónica o con cambios en las propiedades elásticas de las paredes arteriales de los barorreceptores.

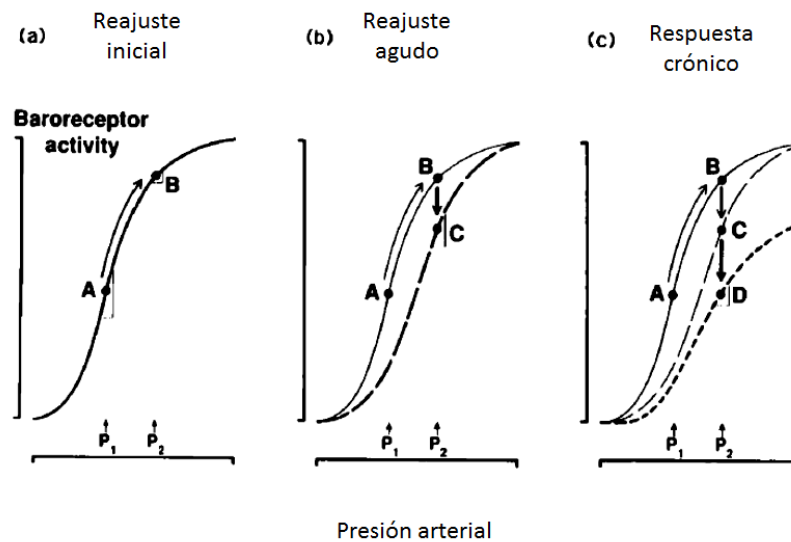


Ilustración 13: Reajuste del barorreceptor en respuesta a elevación en la presión arterial. (a) Un incremento en la presión arterial de P_1 a P_2 , incrementa la actividad del barorreceptor del punto A al punto B (zona más plana de la curva), dejando al sistema sin posibilidad de ajustes adicionales en la actividad del barorreceptor. (b) Cuando el aumento de la presión a P_2 se sostiene por segundos o minutos, la actividad del barorreceptor cambia del punto B al punto C, disminuyendo la actividad del barorreceptor y por ende la respuesta a la hipertensión, pero dando la posibilidad de ajustes adicionales en la actividad barorreceptora. (c) En la hipertensión crónica, la actividad del barorreceptor cambia del punto C al punto D, modificando así la respuesta del barorreceptor. Tomada y modificada de

En experimentos realizados con flujo continuo y presión estática, muestran que las descargas continuas del barorreceptor, generan un reajuste central significativo, que produce una abolición de la inhibición simpática barorrefleja. En contraste con esta, cuando el flujo es pulsátil y la presión dinámica, la respuesta bifásica del barorreceptor, disminuye la magnitud del reajuste central, manteniendo la inhibición simpática. De esta manera los hallazgos experimentales, muestran como los flujos continuos y las presiones estáticas, pueden reajustar de tal manera el barorreflejo que podría abolir la

acción barorrefleja, dejando a los lechos distales sin protección ante incrementos importantes de la presión arterial.¹⁹

Los receptores ubicados en los barorreceptores, poseen diferentes propiedades de respuesta y diferentes características de disparo. De esta manera ante incrementos de la presión arterial se reclutan receptores con diferentes características, hasta verse saturados aproximadamente con 200 mmHg presión arterial media (ver ilustración 12). Las respuestas de los receptores carotideos y aórticos son también diferentes; así un aumento en la frecuencia de disparo en los receptores carotideos, generan un mayor efecto en la presión arterial sistémica que los cambios en el receptor aórtico, ya que este último posee un umbral de activación más alto.²⁷

Cualquier cambio en la actividad de los receptores, es transmitido por las vías nerviosas aferentes hasta el SNC (bulbares), que para el seno carotideo, corresponde al nervio de Hering rama del IX par craneal o Nervio glosofaríngeo y para el arco aórtico es rama del nervio vago.²⁷

El bulbo coordina las aferencias procedentes de los barorreceptores periféricos, en donde está ubicada una compleja red de interconexión de núcleos involucrados en la regulación cardiovascular, llamada centro medular de regulación cardiovascular. Se pueden distinguir algunas divisiones funcionalmente diferentes en esta zona, como el área vasomotora y el área cardioinhibitoria.²⁷

La mayoría de las aferencias provenientes de los barorreceptores, llevan su información al núcleo de tracto solitario, el cual se localiza en la médula dorsal. El neurotransmisor liberado por las aferencias barorreceptoras es el glutamato. Interneuronas inhibitorias se proyectan del núcleo del tracto solitario al área vasomotora en la médula ventrolateral del bulbo. Estimulación del área vasomotora genera vasoconstricción. De esta manera un incremento en la presión arterial aumenta la frecuencia de disparo de los receptores de estiramiento, aumentando el tránsito de información por las aferencias nerviosas que se dirigen hacia el núcleo del tracto solitario, el cual aumenta el flujo de información inhibitoria en las interneuronas, inhibiendo el área vasomotora.^{27,31}

Las interneuronas excitatorias se proyectan desde el núcleo del tracto solitario hacia el área cardioinhibitoria, la cual incluye el núcleo ambiguo y los núcleos dorsales motores del nervio vago, dichas neuronas se encargan en gran parte del componente cardíaco del barorreceptor.²⁷ (Ver ilustración 14).

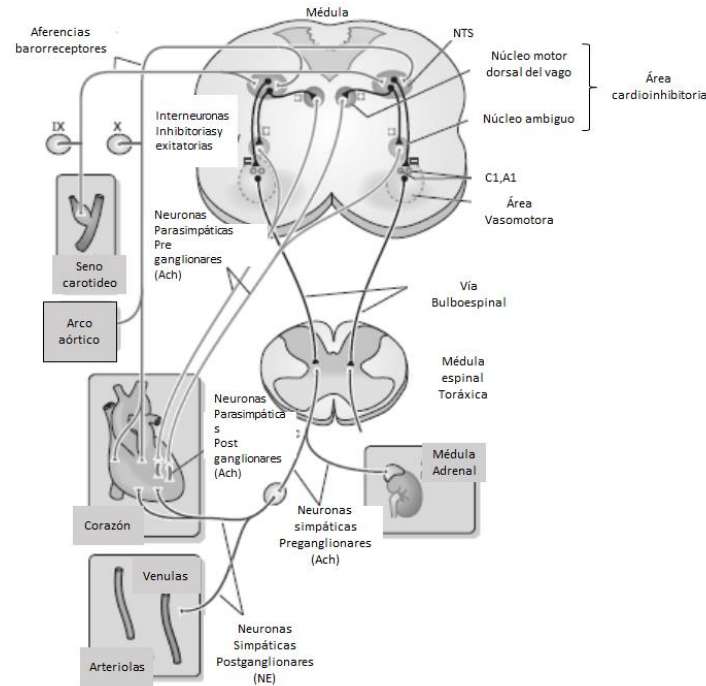


Ilustración 14: Asa de retroalimentación negativa barorreceptora, con los sitios de control en sistema nervioso central. Tomada y modificada de Boron and Boulpaep 3e 2016

El reflejo barorreceptor tiene dos vías eferentes principales, constituidas por las ramas simpáticas y parasimpáticas del SNA, así: ²⁷

- **Eferencias simpáticas:** Los cuerpos celulares de las neuronas preganglionares están localizados en la materia gris del cordón intermediolateral de la médula espinal, entre los niveles medulares T1 a L3. De esta manera un bloqueo en la transmisión de estas fibras por encima de T1, producirá una caída masiva de la presión arterial, mientras que la misma circunstancia por debajo de L3 no producirá efecto sobre la regulación cardiovascular de la tensión arterial.

Posteriormente, la mayoría de los axones preganglionares hacen sinapsis con las neuronas simpáticas post ganglionares, localizados en la cadena ganglionar simpática paravertebral. El neurotransmisor entre las neuronas pre ganglionares y las ganglionares es acetil colina, actuando sobre receptores de tipo inotrópico nicotínico tipo 2 de acetil colina, los cuales inervan vasos sanguíneos arteriales y venosos.

Otro importante target fisiológico de las neuronas simpáticas post ganglionares es el corazón. Eferencias del ganglio cervical medio y del ganglio estrellado, forman la inervación del corazón

- Eferencias parasimpáticas: Incremento en la actividad del barorreceptor, orienta a las células del núcleo del tracto solitario a estimular las células del núcleo ambiguo y el área cardioinhibitoria (núcleo dorsal del vago) a estimular las fibras preganglionares parasimpáticas del nervio vago que inervan el corazón, haciendo sinapsis con un pequeño ganglio atrial, la corta fibra post ganglionar inerva principalmente el nodo sinusal y las paredes auriculares y en menor medida las paredes ventriculares, enlenteciendo la conducción a través del corazón.

El sistema cardiovascular usa muchos órganos efectores para regular la presión arterial: El corazón, el músculo liso arterial, venoso y la medula suprarrenal. (Ver ilustración 15).

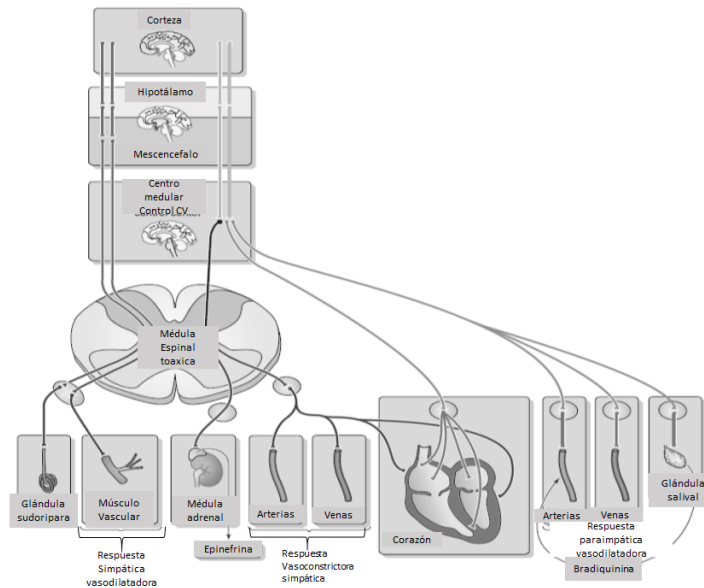


Ilustración 15: Tejidos y órganos controlados por acción del sistema barorreceptor. Tomada y modificada de Medical Physiology Boron and Boulpaep 3e 2016

3.5. Metodología de estudio de ritmos biológicos (Variabilidad de la frecuencia cardíaca HRV):

Dado su carácter recurrente, los ritmos biológicos (incluyendo la HRV) se estudian con la metodología usada para cualquier otro acontecimiento de tipo periódico. Primero se debe definir la frecuencia y el tiempo necesario o suficiente para encontrar el “ritmo

biológico” que queremos estudiar, la cual solo se logra contestar si tenemos una adecuada aproximación teórica del problema a resolver; luego se debe seleccionar muy bien la técnica con la cual se realizara la recolección de los datos, en donde se debe buscar en la medida de lo posible técnicas automáticas para este fin, con el objetivo de disminuir el sesgo inter e intra observador (Electrocardiógrafo y software especializado en detectar automáticamente los intervalos R-R). Todo lo anterior con el objetivo de poder realizar el análisis de los datos inicialmente en el dominio del tiempo ³².

3.5.1. Análisis de los datos en función del tiempo.

Una vez obtenidos los datos, el siguiente paso es el de organizarlos y representarlos en forma gráfica, por medio de gráficas de series de tiempo (ej. tacogramas), en donde en la ordenada (eje Y) se indica el periodo (tiempo entre intervalos RR) y en la abscisa (eje X) la secuencia del evento que quiero analizar ^{32,33} (ver ilustración 16)

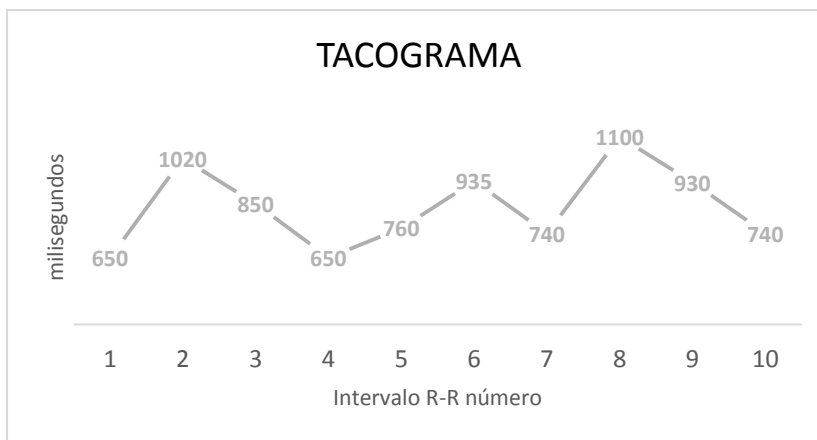


Ilustración 16: Tacograma de una secuencia en el tiempo (serie de tiempo) de intervalos RR en milisegundos

Luego de obtener los datos y graficarlos en series de tiempo, los datos deben ser procesados, con el objetivo de marcar y eliminar segmentos con datos perdidos, filtrar datos para eliminar ruidos, normalizar los datos para lograr comparar datos de diferentes sujetos (Ej. Verificación manual y automática de los intervalos R-R normales, eliminar ruido en la señal, etc.) ^{32,34}. (Ver ilustración 17)

Después de verificar e inspeccionar los datos se debe realizar un análisis matemático de las series de tiempo, con los objetivos principales de determinar en primer lugar si existe o no un fenómeno periódico. El cual en el caso de ser afirmativo servirá para describir las características del ritmo, por medio la determinación relaciones de fase

entre los datos y alguna función matemática sinusoidal periódica conocida (Ej.: Función seno), y desde esta realizar el análisis de los datos.

Por otro lado, el análisis de los datos registrados en el tacógráma, se puede realizar con la ayuda de la matemática no lineal, reconociendo en este análisis la no linealidad de los fenómenos a observación. Sin embargo, para el análisis de la función autonómica por medio de la HRV, los métodos bajo una aproximación no lineal, en el momento carecen de suficiente validez y se desconoce su correlato fisiológico, en la evaluación de la función del SNA, motivo por el cual esta aproximación no se incluirá en este trabajo ³².

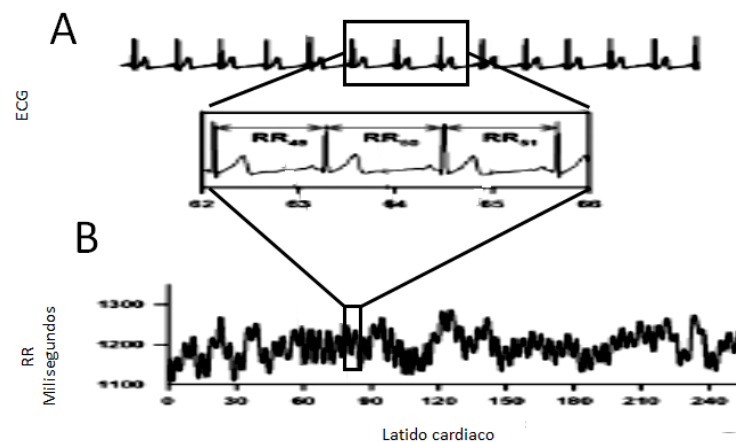


Ilustración 17: A) Registro electrocardiográfico y medida de tres intervalos RR. B) Registro de los valores obtenidos en milisegundos de los intervalos RR en un tacógráma. Tomado y modificado de Clinical assessment of Autonomic Nervous System. 2017

Una vez los datos son registrados en el tacógráma y se logren encontrar coincidencias matemáticas con su distribución y alguna función matemática de tipo periódico, estos datos están listos para ser analizados en función del tiempo, (datos en su forma natural). Motivo por el cual centraremos nuestra atención en el estudio del movimiento armónico y las ondas, para luego entender las metodologías estadísticas en el dominio del tiempo relevantes para esta investigación.

3.5.1.1. Onda y movimiento armónico

En física una onda consiste en la propagación de una perturbación de alguna propiedad del espacio (presión, campo eléctrico o campo magnético). La onda más sencilla y fundamental es la sinusoidal, la cual está representada por la siguiente ecuación o ecuación de la función seno.³⁵ (Ver ilustración 18).

$$f(x, t) = A \sin(\omega t - kx)$$

Donde A representa la amplitud de la onda (altura máxima de la cresta) y la forma de la amplitud se conoce como envolvente. La longitud de onda o λ , representa la distancia entre dos crestas o dos valles y se puede medir en unidades de longitud.

El periodo T, es el tiempo requerido para que el movimiento de oscilación de la onda complete un ciclo. La frecuencia f, es el número de ciclos completos por unidad de tiempo (segundo), esta se mide en Hercios (Hz) y está representada por la siguiente ecuación, mostrando como el periodo y la frecuencia de una onda son recíprocas entre sí.³⁵ (Ver figura 17).

$$f = \frac{1}{T}$$

La frecuencia angular o ω , se refiere a la frecuencia por radianes por segundo y se relaciona con f por medio de ω .

$$\omega = 2\pi f$$

$$\omega = \frac{2\pi}{T}$$

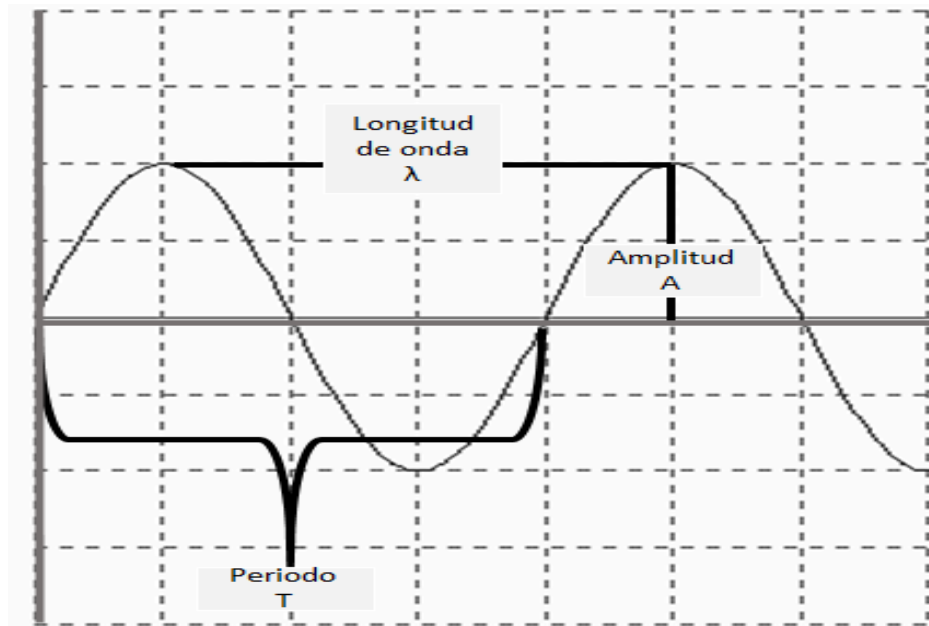


Ilustración 18: Características básicas de las ondas.

3.5.1.1.1. Movimiento armónico

Es un movimiento periódico y oscilatorio en ausencia de fricción, el cual queda descrito en función del tiempo por una función sinodal (seno o coseno) o movimiento senoide, el cual es el más sencillo de los movimientos periódicos, el cual es derivado del movimiento circular. Si la descripción de este movimiento requiere de más de una función armónica, entonces este será un movimiento armónico complejo o compuesto, de lo contrario será un movimiento armónico simple.³⁵ Los conceptos sobre ondas y movimiento armónico serán importantes para entender las diferentes metodologías usadas en el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (HRV).

3.5.1.2. Análisis HRV en función del tiempo.

Una vez los datos son registrados en el tacograma y se logren encontrar coincidencias matemáticas con su distribución y alguna función matemática de tipo periódico, estos datos están listos para ser analizados en función del tiempo (datos en su forma natural) por medio de una aproximación estadística, para lo cual hay varias fórmulas y metodologías, las cuales se usaran según el alcance de la investigación, de la información que el grupo investigador requiera obtener y de la periodicidad o la frecuencia de generación del fenómeno a observar. Siendo estas fórmulas sensibles especialmente a la cantidad de datos obtenidos, producto del tiempo en el cual se

realizó la observación. Estos métodos se basan inicialmente en la detección de cada complejo QRS (insumo principal) por medio de un registro electrocardiográfico, en donde los intervalos entre estos son llamados normal-normal (intervalo N-N). Logrando extraer de este insumo algunas variables que podemos calcular ^{1,34,36}:

- Promedio del intervalo NN
- Promedio de frecuencia cardiaca
- Diferencia entre el intervalo NN más largo y el más corto
- Variaciones de la frecuencia cardiaca instantánea o en los ciclos de intervalos QRS

De los anteriores los más usados son los que usan las variaciones de la frecuencia cardiaca instantánea en los ciclos de intervalos QRS como insumos, a los cuales se les pueden aplicar una serie de cálculos de naturaleza estadística.³⁴ De esta manera, existen ecuaciones que requieren de largos periodos de medición, para obtener información valida y otras que están diseñadas para tener robustez estadística con periodos cortos de medición. Específicamente para el análisis de la HRV, las recomendaciones relacionadas con la duración de los registros, se dividen en dos:

- Larga duración: Registro de 24 o más horas
- Corta duración: Registros de 2 a 5 minutos

Por las características de esta investigación, centraremos nuestra atención en los registros cortos de 5 minutos. Debido a sus características el RMMSD o “Raíz cuadrada del promedio de las diferencias al cuadrado de intervalos R-R sucesivos”, es la metodología más recomendada para este tipo de registros. ³⁴ Esta medida, busca representar el promedio de un fenómeno oscilante y periódico. Para entender este indicador se debe comprender primero el concepto matemático de media cuadrática, lo cual haremos a continuación^{34,37}.

3.5.1.2.1. Valor cuadrático medio o RMS (root mean square): Esta representa la raíz cuadrada del promedio del cuadrado de los valores. Este valor tiene varias aplicaciones. Una de las más utilizadas es para expresar el voltaje continuo (DC) que representa un voltaje alterno (AC). Este último, por ser alterno describe una función sinusoidal y su conversión a DC, se conoce como voltaje RMS (vRMS). ³⁷ (Ver ilustración 19).

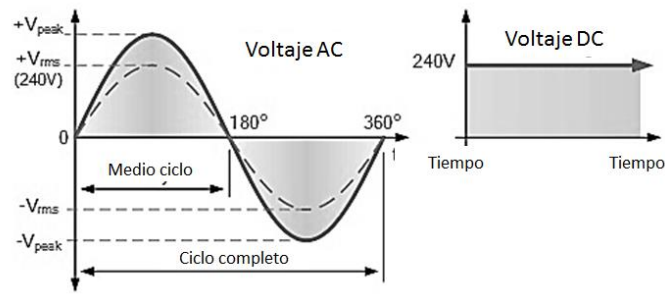


Ilustración 19: Ejemplo del uso del concepto de voltaje RMS, para encontrar el Voltaje DC, que represente un Voltaje AC

El concepto de RMS, como se describió anteriormente, toma vital importancia a la hora de entender el RMSSD de la HRV. En este caso los valores corresponden al intervalo RR en milisegundos (periodo cardiaco). Si se usa los datos del tacogràma de la figura número 15, tenemos que:

$$RR \text{ RMSSD} = \sqrt{\frac{(T1)^2 + (T2)^2 + (T3)^2 + (T4)^2 + (T5)^2 + (T6)^2 + (T7)^2}{7}}$$

RR RMSSD

$$= \sqrt{\frac{(650ms)^2 + (1020ms)^2 + (850ms)^2 + (650ms)^2 + (760ms)^2 + (935ms)^2 + (740ms)^2}{7}}$$

RR RMSSD

$$= \sqrt{\frac{422500ms + 1040400ms + 722500ms + 422500ms + 577600ms + 874225ms + 547600ms}{7}}$$

$$RR \text{ RMSSD} = \sqrt{\frac{4227325 \text{ ms}}{7}}$$

$$RR \text{ RMSSD} = \sqrt{603903,5 \text{ ms}}$$

$$RR \text{ RMSSD} = 777.1 \text{ ms}$$

Representado este, el promedio estadístico del periodo cardiaco.

3.5.1.2.2. Metodologías recomendadas en función del tiempo para el análisis de HRV:

Como se describió anteriormente, existen varias fórmulas estadísticas recomendadas para el análisis de los datos. La selección de una sobre la otra, dependerá de la robustez estadística de cada una, según el tipo de investigación y específicamente la duración del registro. A continuación se hará una descripción de estas.^{1,34}

- **Raíz cuadrada del promedio de las diferencias al cuadrado de sucesivos intervalos N-N (RMSSD):**

Explicada anteriormente. Se recomienda para registros de corta duración entre 2 a 5 minutos, motivo por el cual fue seleccionada como el parámetro en dominio del tiempo en esta investigación.

- **Desviación estándar del intervalo NN (SDNN)**

Estadísticamente equivalente a la raíz cuadrada de la varianza y matemáticamente igual al total del análisis espectral. De esta manera la SDNN releja “todos” los componentes cíclicos responsables de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en el “periodo de registro” (dependiente de la duración del ciclo), motivo por el cual al acortar el tiempo de registro también disminuye la estimación de este indicador, lo que genera limitaciones en registro ECG inferiores a 24 horas.^{1,34,38}

- **Número de diferencias del intervalo de sucesivos intervalos NN mayores a 50 ms (NN50).**

Esta analiza si existen (cuantas) diferencias mayores a 50 ms entre intervalos NN sucesivos, la cual nos da una visión de que tan diferentes son los intervalos NN entre sí.^{1,3,34,38}

- **Proporción NN50.**

La cual se obtiene dividiendo el NN50 por el número total de intervalos NN.

Para entender este indicador se tiene que recordar el concepto matemático de media cuadrática explicado anteriormente. El cual es clave para lograr interpretar adecuadamente los resultados. El cual busca representar el promedio de un fenómeno oscilante y periodico^{34,37}.

Recomendaciones métodos en el dominio del tiempo.

Uno de los objetivos principales del *Task Force* de variabilidad de la frecuencia cardiaca de 1996, era el de estandarizar los métodos de medición de la HRV, el cual es hasta el momento el único consenso disponible, el cual además de explicar los diferentes métodos disponibles, también inscribió una serie de recomendaciones de uso sobre los diferentes métodos así (ver tabla No 3):^{1,34,37}

- El SDNN al ser estadísticamente la raíz cuadrada de la varianza y matemáticamente similar al total del análisis espectral, refleja la TOTALIDAD de los eventos cíclicos en el periodo de registro. Se recomienda solo para mediciones de 24 horas o más, debido dependencia por el tiempo de medición
- El RMSSD, es el más adecuado para estimar medidas de HRV de corta duración (2 a 5 minutos), ya que tiene mejores propiedades estadísticas que el NN50 y el PNN50. Sin embargo al representar el periodo medio estadístico, deja de lado la característica periódica de la HRV.

Tabla 3: Índices en el dominio del tiempo. Tomado de Task Force de HRV 1996. Malik y col

Variable	Unidades	Descripción de las medidas
SDNN	Ms	Desviación estándar de todos los NN
RMSSD	Ms	Raíz cuadrada del promedio de la suma de los cuadrados de diferencias entre intervalos NN adyacentes
NN50	Conteo	Número de intervalos de parejas NN adyacentes, diferentes por más de 50 ms en el registro completo
PNN50	%	Conteo del NN50 dividido por el número total de todos los intervalos NN

3.5.2. Análisis de los datos en el dominio de las frecuencias:

3.5.2.1. Señal oscilatoria compuesta:

Si bien es claro que los fenómenos periódicos ocurren en el tiempo y que por lo tanto la forma más fácil y natural de analizar estos fenómenos es en el dominio del tiempo, por medio de la caracterización de la señal según una función matemática que representara un fenómeno periódico, la distribución de los datos objetivo de análisis, puede ser resultado de adición de varios fenómenos periódicos (representados por más de un fenómeno oscilatorio o armónico), que ocurren cada uno a diferentes frecuencias, lo cual tiene el nombre de oscilaciones periódicas compuestas.³⁹

De esta manera el análisis de los datos en el dominio del tiempo, deja por fuera información que puede ser encontrada si se buscan los diferentes armónicos que componen la señal; esto constituye el análisis en el dominio de las frecuencias o análisis espectral. (Ver ilustración 20).

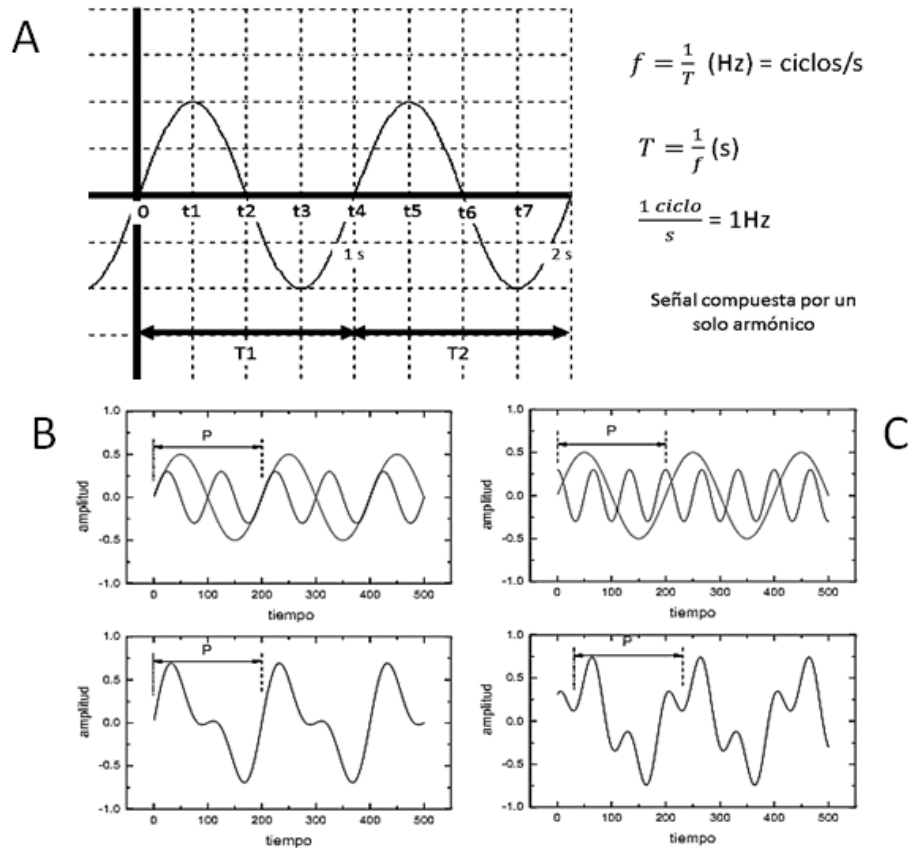


Ilustración 20: A) Representa una onda simple o pura con dos periodos. B) Se muestra una onda compleja, compuesta por dos armónicos dispuestos en Fase, donde la sumarlos reconstruyen la onda original. C) Onda compleja compuesta por dos armónicos fuera de fase

3.5.2.2. Análisis espectral:

Las funciones matemáticas que se usan en el análisis de formas de ondas de voltaje en el dominio del tiempo nos permiten obtener una buena cantidad de información, como su amplitud, voltaje, frecuencia, periodo y fase. Sin embargo la información anteriormente referida, provee un análisis incompleto de dicha señal, la cual puede ser completada por medio del análisis espectral o en el dominio de las frecuencias.

La estrategia pionera en el análisis espectral, tiene sus orígenes hace más de 200 años, desde que Schuster usó por primera vez el término periodograma, con el cual logró plantear la posibilidad de la existencia de periodos ocultos en los datos que

analizaba, este concepto fue clave para que Robert Wiener, publicara su obra titulada “análisis generalizado de armónicos”, el cual construye las bases del análisis de Fourier.

El análisis espectral fue desarrollada por el matemático francés Jean Baptiste Joseph Fourier (1768 – 1830) denominada “*análisis espectral de potencia*”. Con la cual logró establecer la ecuación que gobierna la difusión del calor, solucionándola por medio de series de funciones trigonométrica, las cuales son conocidas como “*serie discreta de Fourier*”, en donde cualquier serie de tiempo, sin importar la complejidad de su forma, puede ser descompuesta en una serie de curvas seno y coseno (armónicos), con diferentes frecuencias y amplitudes, que al realizar la “*sumatoria*” y registrarla en una “*gráfica*”, reconstruyen la serie de datos original, procedimiento conocido como “*espectro de frecuencia discreto de fourier*” o “*Transformada de Fourier*”. El cual desde el año de 1958, se conoce como “transformada rápida de Fourier”, debido a mejoras en el modelo matemático, realizadas por Blackman y Tukey^{1,40,41}.

Así una señal que se encuentre formada por una ÚNICA función sinusoidal pura, al transformarla en el espectro de las frecuencias, se encontrara un solo armónico y por otro lado señales más complejas (Ej.: HRV) formadas por más de una función sinusoidal, están compuestas por más de un armónico, cada uno con un periodo especial, con su propia frecuencia, lográndose graficar en este caso las diferentes frecuencias encontradas (en la abscisa) y la amplitud o potencia de cada una de ellas (en la ordenada), siendo las frecuencias que caracterizan el ritmo las que tengan mayor amplitud (potencia)^{1,37,40}. (Ver ilustración 21).

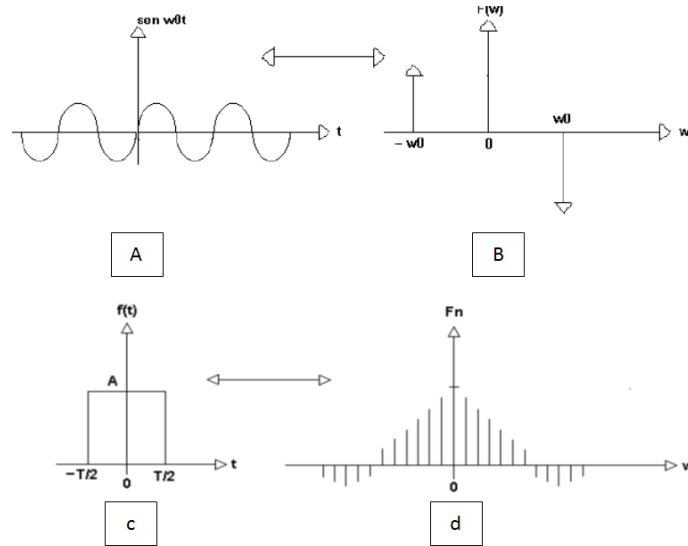


Ilustración 21: Espectro de frecuencia discreto de Fourier, de dos fenómenos periódicos en el dominio del tiempo, de una función sinusoidal simple (A), la cual está compuesta por un único armónico o frecuencia discreta de Fourier (B) y de un pulso rectangular (C), el cual está compuesto por varias discretos de fourier, cada uno con diferente amplitud y frecuencia (d), que al realizar la sumatoria, se reconstruye los datos originales.

Para poder entender el concepto y como se obtienen series discretas de Fourier, es necesario definir antes el término potencia (P). Este se define como la cantidad de trabajo efectuado por unidad de tiempo y que al expresarla en términos de circuitos eléctricos (con el objetivo de realizar una aproximación tangible al concepto), esta se puede definir como el producto del voltaje (V) por la corriente (I) eléctrica así.³⁷

$$P = V * I$$

La potencia eléctrica (P) se expresa en Vatios (W) o Julios por segundo ($1W = \frac{1Julio}{s}$). El voltaje se expresa en voltios (V) o Julios por Coulomb ($1V = \frac{1Julio}{Coulomb}$).

Recordando que la Ley de Ohm se define como.

$$V = I * R$$

$$I = \frac{V}{R}$$

La corriente (I) se expresa en Amperios (A) y la resistencia (R) en ohmios (Ω). De esta manera se puede expresar potencia como:

$$P = V * I$$

Y sí.

$$I = \frac{V}{R}$$

Entonces:

$$P = \frac{V^2}{R}$$

Si se considera a la Resistencia (R) igual a 1 Ω , entonces se puede decir que:

$$P = V^2$$

Solo en este caso, se puede decir que la potencia, es la función elevada al cuadrado y se puede expresar así:

$$P = f(x)^2$$

Siendo las unidades de P, expresadas por las unidades de $f(x)^2$, se entiende como en este caso la P es igual al cuadrado de la función.

Con la obtención de las series discretas de Fourier se logra analizar la potencia y la frecuencia de cada armónico que compone la señal.

Cada armónico p_N tiene la siguiente ecuación:

$$p_n = P_n * \text{sen}(\omega t \mp \varphi_n)$$

De esta manera al realizar la sumatoria de la totalidad de las series discretas de fourier, obtendremos el espectro de frecuencias discreto de Fourier, así:

$$P = \sum_{n=-\infty}^{n=+\infty} P_n * e^{j(\omega t \mp \varphi_n)}$$

Si bien el análisis de Fourier es la metodología más referenciada; al ser esta la sumatoria de potencias de los armónicos discriminados, tiene estas algunas desventajas, relacionadas con la pérdida de la resolución, en los casos en que se tenga una pequeña cantidad de datos para analizar (registros de corta duración). Motivo por el cual se diseñaron otros métodos para realizar el análisis espectral de frecuencias y que mejorara la resolución de los resultados. Estos son llamados metodologías no tradicionales para la estimación del espectro.

Dentro de estos, se destaca el modelo auto regresivo (AR), descrito y usado inicialmente para modelos industriales y económicos, desarrollado en 1967 por Burg, aunque existen varias modificaciones desde entonces, este modelo busca la construcción de una “envolvente”, que encierre los diferentes armónicos obtenidos en la metodología de Fourier y de esta manera realizar el cálculo del área bajo la curva resultante y de esta manera calcular el poder espectral.⁴¹ (Ver ilustración 22).

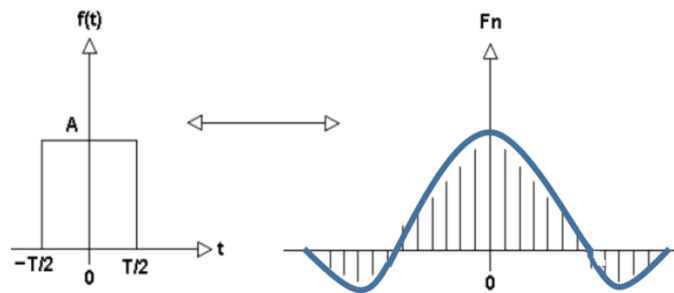


Ilustración 22: Explicación gráfica del modelo AR vs FFT, de un pulso rectangular (gráfica de la izquierda). Mientras que la FFT, discrimina y agrupa cada armónico de la señal, con su respectiva frecuencia y potencia (líneas verticales), el modelo AR realiza una envolvente en la señal (línea curva azul) y se realiza el cálculo del área bajo la curva, para determinar la potencia.

3.5.2.3. Análisis espectral de la HRV:

La mayoría de los registros fisiológicos, se encuentran contaminados por ruido, lo que hace casi imposible, obtener el análisis espectral de series de tiempo sin error; es así como este proceso analítico solo un estimado de poder espectral, motivo por el cual la calidad de los resultados dependerá de la técnica de recolección de los datos, del modelo de análisis a escoger y del tratamiento practicado a la señal.⁴²

Como se describió en párrafos anteriores, existen dos aproximaciones usadas para el

análisis espectral de series de tiempo cardiovasculares; la transformada discreta de Fourier (en la mayoría de los casos, implementada con el algoritmo de la transformada rápida de Fourier FFT) y el modelo AR. Debido a las limitaciones de la FFT, enunciadas anteriormente, especialmente a su pérdida de resolución con registros cortos, el método AR promete ser una aproximación que mejora la resolución de las frecuencias y facilita la definición de la onda por medio de la envolvente.⁴³

Los resultados obtenidos del análisis espectral de la HRV por medio de la FFT y del modelo AR, son usualmente similares. Sin embargo, hay ciertos casos en los cuales, un modelo es superior a otro: Por ejemplo cuando una pequeña cantidad de datos están disponibles (registros de HRV de 5 minutos), el modelo AR es capaz de mostrar una mejor resolución de frecuencias. Por otro lado, la FFT en registros de larga duración (registros de 24 horas) muestra una mejor resolución de frecuencias y usa un algoritmo matemático más sencillo.^{41,43}

A pesar de lo anteriormente expuesto, el Task Force de HRV de 1996, se limita a enunciar las ventajas y desventajas de un método sobre el otro, pero no da recomendación alguna sobre el uso de una metodología sobre otra^{1,37}. Motivo por el cual Silva y colegas en 2009 publicaron un estudio que buscaba comparar los resultados del análisis espectral de la HRV por medio del AR y la FFT, estos encontraron, discrepancias en algunos índices derivados del 23% en humanos y hasta del 67% en ratas en condiciones fisiológicas y fisiopatológicas. En el presente estudio, debido a las fortalezas del modelo en registros de corta duración (5 minutos), consideramos el uso del modelo AR, para el análisis de la HRV en espectro de las frecuencias.⁴² (ver ilustración 23)

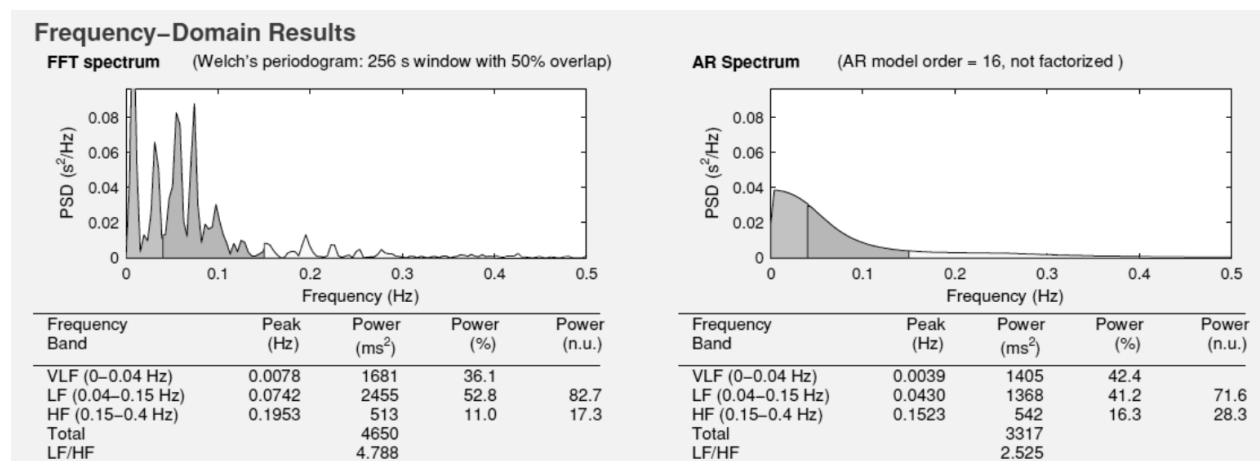


Ilustración 23: Análisis espectral de la HRV por medio de la FFT (izquierda) y la AR (derecha) obtenido de la misma serie de tiempo de 5 minutos. Observe la diferencia en los valores obtenidos.

Componentes espectrales de la HRV:

El análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca por medio del análisis de frecuencias, muestra un patrón en el rango de frecuencias que se puede descomponer y dividir en varios rangos de frecuencia predominantes en la señal. El lograr identificar todos los rangos de frecuencia depende directamente de la duración del registro obtenido.^{1,34}(Ver ilustración 24)

Con el objetivo de estandarizar la duración de los registros y los rangos de frecuencias analizados, el Task Force de HRV recomienda dividir los registros según el tiempo de registro así:

Registros de corta duración 5 minutos:

En este tipo de registros, se logran identificar 3 componentes espectrales basados en la frecuencia de presentación de los fenómenos fisiológicos que los representan. En la siguiente tabla se describen los componentes espectrales y el rango de frecuencias para cada uno: (Ver tabla 4).

Tabla 4: Espectros y valores normales de la densidad espectral HRV. Task Force HRV 1996

	Espectro de frecuencias
HF (High frequency)	0.15 a 0.4 Hz
LF (Low frequency)	0.04 a 0.15 Hz
VLF (Very low frequency)	≤ 0.04 Hz
LF/HF	
PW (Poder total)	

Registros de larga duración (24 horas):

El resultado en el dominio de las frecuencias en registros largos incluye un componente de ULF (ultra low frequency), adicional a los ya mencionados anteriormente.

- HF (High frequency): 0.15 a 0.4 Hz
- LF (Low frequency): 0.04 a 0.15 Hz
- VLF (Very low frequency): 0.003 a 0.04 Hz

- ULF (Ultra low frequency): ≤ 0.003 Hz

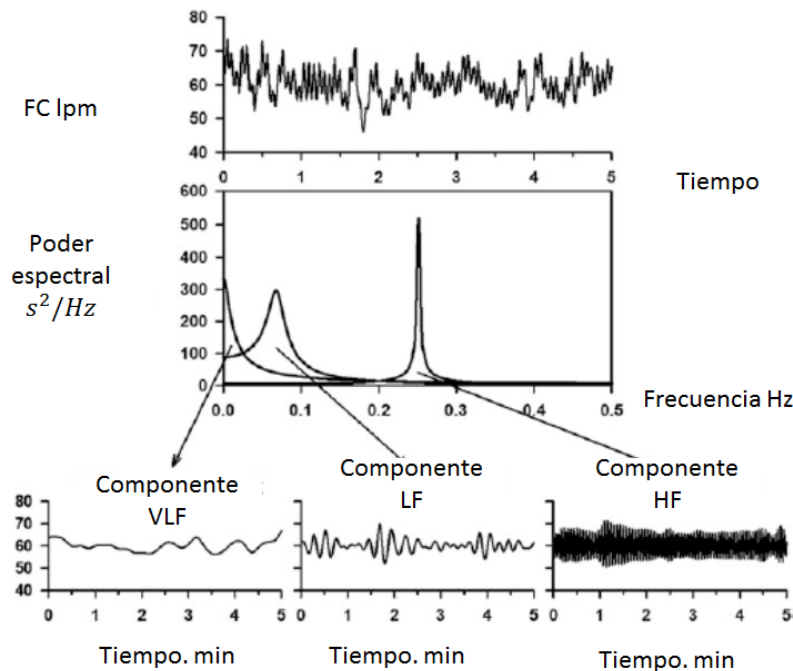


Ilustración 24: Análisis espectral de la HRV, por medio del modelo AR. En el análisis espectral, las fluctuaciones observadas en las series de tiempo son reconocidas como un grupo de ondas elementales. Como resultado del análisis, se obtiene la Frecuencia y la Amplitud (Poder) de cada onda elemental de datos analizados. En el caso de la HRV, los componentes VLF, LF y HF son las ondas elementales que al juntarlas reproducen la señal original. Tomado y modificado de Clinical Assessment of ANS 2016

3.5.2.4. Correlación y diferencias entre los métodos en el dominio del tiempo y las frecuencias.

Existe más experiencia y conocimiento teórico que sobre la interpretación fisiológica de los componentes espectrales en el dominio de las frecuencias en registros de corta duración, comparados con los registros de larga duración.^{1,34}.

Es difícil realizar correlaciones adecuadas de estas con algún proceso fisiológico, sin embargo existen fuertes correlaciones fisiológicas y matemáticas que relacionan las mediciones en el dominio del tiempo con las del espectro de las frecuencias así (Ver tabla 5)^{1,34}.

Tabla 5: Correspondencia aproximada entre las medidas en el dominio de las frecuencias y en el tiempo. Tomado de Task Force de HRV. Malik y col.1996

Dominio en el tiempo	Dominio de las frecuencias
SDNN	Poder total
RMSSD	HF
NN50	HF
pNN50	HF

3.6. Variabilidad de la frecuencia cardiaca (HRV).

Desde la descripción detallada de la anatomía de las diferentes estructuras que componían el sistema cardio-nector y posteriormente con los avances en la comprensión del papel de cada una de ellas en la generación automática del ritmo cardiaco (marcapasos) y en su transmisión a la totalidad de las células miocárdicas; se entendía que el ritmo cardiaco durante los estados saludables, debía caracterizarse entre otros por su estabilidad en el tiempo y que cualquier cosa que alterara esa “estabilidad” debía considerarse como ritmos anormales o arritmias ^{1,38,44}.

Sin embargo no pasó mucho tiempo, en reconocer que si bien en condiciones normales el ritmo cardiaco permanecía “relativamente estable” en el tiempo, el periodo entre latido y latido no era exactamente el mismo. Este fenómeno fue descrito en primera instancia por Carl Ludwig en 1847, el cual logró identificar fluctuaciones fisiológicas del pulso, producto de la relación entre el cronotropismo cardiaco y la frecuencia respiratoria, a las cuales llamo “arritmia respiratoria” ^{1,34,38}.

Aunque la observación de la existencia de la variabilidad de la frecuencia cardiaca y de la denominada arritmia respiratoria tiene más de 100 años, no se le dio importancia en la evaluación de los pacientes, hasta que en 1965 Hon y Lee notaron que el sufrimiento fetal estaba precedido de alteraciones en los intervalos de tiempo latido a latido (disminución en la variabilidad) en los registros de la actividad cardiaca fetal, antes que cualquier cambio en la frecuencia cardiaca, situación que llamarón variabilidad de la frecuencia cardiaca; mostrando como su disminución constituye un “marcador” de sufrimiento fetal agudo ^{1,34,38}. Dicha variable aún es clave en la evaluación del bienestar fetal en obstetricia.

El ciclo cardiaco y sus fluctuaciones son mediados por factores neurohumorales y particularmente por el sistema nervioso autónomo, el cual regula la frecuencia de

descarga del nodo sinusal. Bajo un bloqueo farmacológico autonómico completo (simpático y parasimpático), se observa una abolición completa de las fluctuaciones latido a latido (HRV) y el ritmo cardiaco tiende a volverse regular como un metrónomo. Lo anterior ocurre también en los corazones denervados trasplantados ⁴⁵. (Ver ilustración 25). Es así como se considera al comando autonómico sobre el nodo sinusal el mayor determinante de la HRV ^{1,45}.

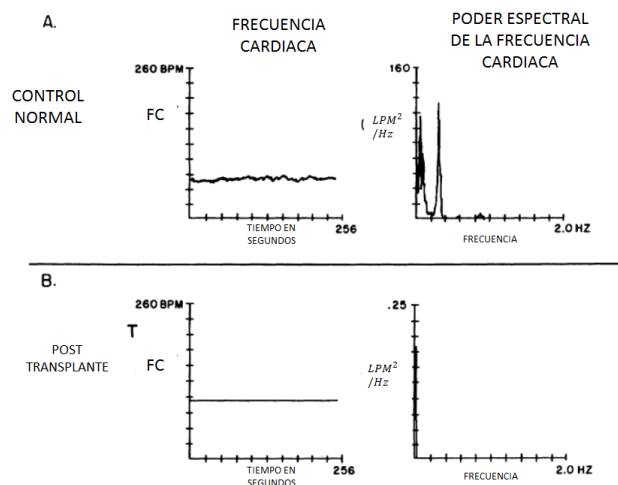


Ilustración 25: A) A la izquierda, la frecuencia cardíaca instantánea en función del tiempo en segundos, a la derecha correspondiente análisis espectral de un sujeto control "normal". B) Graficas correspondientes a un sujeto post trasplante cardiaco. Tomado y modificado de Kenneth Sands. Power spectrum analysis of HRV in Humans cardiac recipients. Circulation 1989

Posteriormente con la introducción del análisis espectral en 1981, se logró observar como el PODER se distribuía en función de la frecuencia y se encontró que determinadas frecuencias, podrían reflejar la acción sobre el cronotropismo cardiaco de los diferentes componentes del sistema nervioso autónomo (simpático y para simpático). Hallazgos que generaron un marcado interés en la medición de esta variable, que obligó a la sociedad europea de cardiología y a la norteamericana de electrofisiología, en el año de 1996 a publicar el documento Task Force de variabilidad de la frecuencia cardíaca, en el cual se realiza una estandarización de la nomenclatura, se especifican los métodos de medición y se exponen correlatos fisiológicos involucrados. Dicho documento hoy en día sigue siendo el único consenso disponible en la literatura ^{1,34}.

De esta manera en una persona "sana", los latidos cardiacos se van produciendo con una frecuencia instantánea variable, es decir el tiempo en milisegundos entre dos latidos varia latido a latido ⁴⁶. Este aspecto representa el concepto de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, la cual se define como la variación de la frecuencia cardíaca

latido a latido, durante un intervalo de tiempo continuo definido con anterioridad. La manera más fácil y usual de realizar la medición, es por medio del electrocardiograma, donde se detectan cada una de las ondas R y se calcula el tiempo entre ondas R consecutivas o intervalos RR. Este intervalo mide el *periodo* cardiaco y la *función inversa* mide la frecuencia cardiaca instantánea, así la serie de intervalos RR es lo que se define como variabilidad de la frecuencia cardiaca (HRV).^{1,34,38} (Ver ilustración 26)

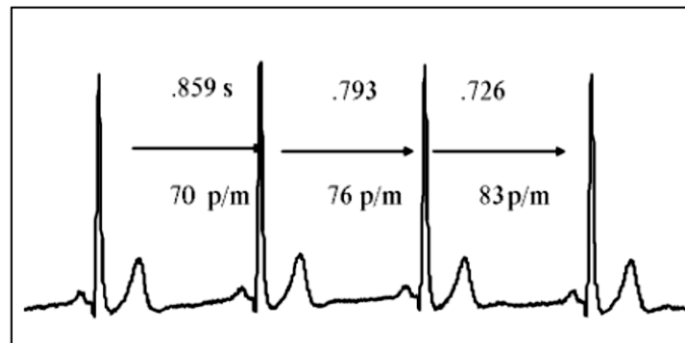


Ilustración 26: Variabilidad de la frecuencia cardiaca y cálculo de la FC instantánea a partir del intervalo RR

3.6.1. Relación entre la frecuencia cardiaca y la HRV:

Existe una relación matemática y fisiológica entre la HRV y FC. La dependencia matemática de la HRV sobre la FC, es debida a la relación no lineal inversa entre el intervalo RR y la frecuencia cardiaca. Debido a esta relación, el análisis estándar de la HRV puede estar matemáticamente sesgado, especialmente cuando los pacientes difieren en su frecuencia cardiaca promedio.^{47,48} (Ver ilustración 27).

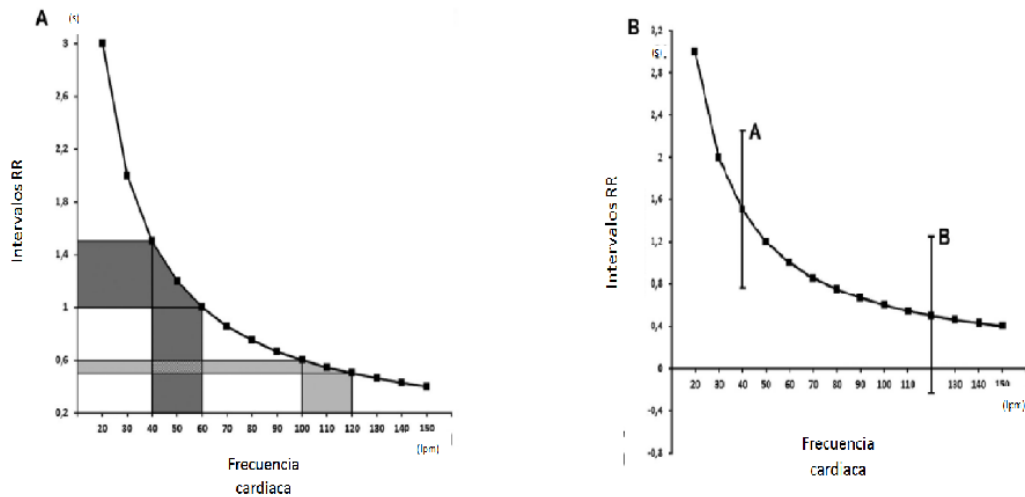


Ilustración 27: Relación matemática entre FC y RR. A) Relación entre la frecuencia cardíaca y el intervalo RR. Observe la relación hiperbólica de la FC como función del RR; El mismo incremento cambio en el intervalo RR, genera cambios diferentes en la FC según el estado cronotrópico. B) Relación entre el RR y la frecuencia cardíaca, con dos ejemplos de oscilaciones en el intervalo RR (A y B). Observe como los cambios en el RR pueden ser muy grandes a frecuencias cardíacas bajas y que ese mismo cambio sería imposible a frecuencias cardíacas altas, generando incluso valores negativos. Tomado y modificado de J. Sacha. Interaction between Heart Rate and Heart Rate Variability. Annals of noninvasive Electrocardiology. 2014

Para solucionar este problema, se debe calcular la variabilidad RR corregida con el promedio de los intervalos RR, para lo cual se debe dividir el intervalo RR del tacograma por el promedio correspondiente a los intervalos RR⁴⁷. Hallazgos que fueron confirmados en un estudio publicado en 2016, donde muestra claramente la dependencia matemática de la HRV con la FC, evidenciando que 1 latido cardíaco por minuto cambiaba los índices de variabilidad de la frecuencia cardíaca en un 16,5% y que luego de realizado el procedimiento de normalización de los valores para remover el impacto de la FC sobre la HRV, el coeficiente de variación disminuyó en un 26.8%⁴⁹

Esta modificación no altera la dependencia fisiológica entre estas variables, pero si logra remover los sesgos matemáticos de esta relación. Un ejemplo de como la relación matemática entre estas variables puede influenciar los resultados del análisis de HRV, se puede ver cuando se comparan sujetos con diferentes frecuencias cardíacas promedio.⁴⁷ (Ver ilustración 28).

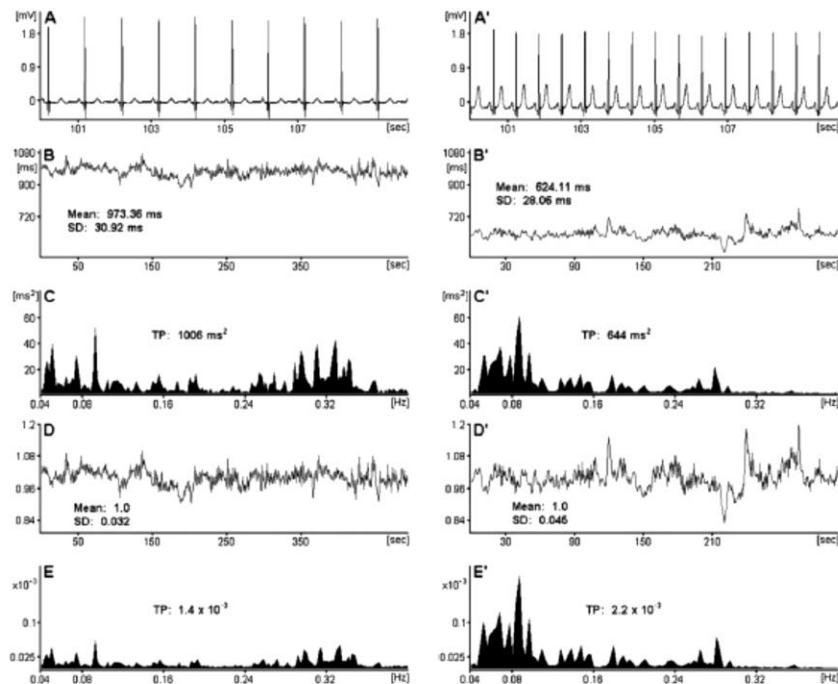


Ilustración 28: Electrocardiograma y análisis de la HRV de pacientes con baja frecuencia cardiaca promedio de 62 min (A, B, C, D, E) y uno con frecuencia cardiaca promedio alta de 96 lpm (A', B', C', D', E'). Los paneles A y A' representan 10 segundos de registro electrocardiográfico, Los paneles B y B', representan el intervalo RR en el tacógrama (512 latidos cardiacos). Los paneles C y C', representa el análisis espectral estimado de los paneles B y B'. Los paneles D y D', corresponde al tacógrama de los intervalos RR normalizado. Los paneles E y E', representa el análisis espectral estimado de los paneles D y D'. Tomado y modificado de J. Sacha. Interaction between Heart Rate and Heart Rate Variability. Annals of noninvasive Electrocardiology. 2014.

El reconocimiento de la relación matemática entre HRV y FC y las recomendaciones para corregir el sesgo matemático han sido útiles para varios investigadores al momento de plantear investigaciones, corregir los resultados y analizar sus experimentos. Melenosvsky, demostró que los cambios inducidos por el metoprolol en la HRV, eran insignificantes después de normalizarlas, planteando la hipótesis que la mejora en el control autónomo podrían ser explicado solo por los cambios en la frecuencia cardiaca.⁵⁰ Billman evaluó los efectos de la FC en la HRV, por medio de varios experimentos en caninos.^{2,47,50} Encontrando que todas las intervenciones que aumentaban la frecuencia cardiaca provocaban grandes disminuciones en la HRV incluso después del procedimiento de normalización. Mientras que las intervenciones que bajaban la frecuencia cardiaca se observaron resultados variados, en donde la activación del reflejo barorreceptor provocó incrementos en la HRV incluso después de la corrección.⁴⁷

3.6.2. Bases fisiológicas de la HRV:

El cronotropismo cardiaco puede ser analizado por medio de dos aproximaciones diferentes. La frecuencia cardiaca y la variabilidad de la frecuencia cardiaca (HRV). El estudio y la representación de la frecuencia cardiaca, tiene una larga historia dentro del estudio de la fisiología y la fisiopatología del sistema cardiovascular, debido a su “facilidad” conceptual y fácil accesibilidad. Sin embargo esta variable nos analiza el cronotropismo cardiaco “normalizado” en el tiempo (60 segundos).^{50,51}

Si bien la frecuencia cardiaca es matemáticamente inversa a la HRV, representan cada una procesos fisiológicos diferentes. Bajo condiciones normales el estado cronotropico cardiaco es regulado por el nodo sinusal; este se encuentra regulado directamente por el SNS y SNP (descrito en párrafos anteriores) y aunque tienen efectos fisiológicos contrarios sobre el cronotropismo cardiaco, estos efectos no son simétricos (densidad de fibras en la innervación).⁵⁰

Los efectos vágales tienen una latencia más corta que los efectos simpáticos. El efecto cronotropico negativo mediado por el nervio vago, se encuentra mediado por la liberación post sináptica de acetil colina, dicha respuesta tiene una latencia muy corta debido a la alta tasa de recambio de esta. Por otro lado el efecto cronotropico positivo mediado por el SNS, es secundario a la liberación post sináptica de noradrenalina, la cual se metaboliza y se reabsorbe más lentamente por medio de un mecanismo menos rápido que la acetil colina. De esta manera el la acción simpática sobre el corazón tiene efectos más prolongados que la parasimpática.⁵⁰

Estas diferencias en latencia y duración del efecto de los dos brazos del SNA sobre el cronotropismo cardiaco, desencadenan efectos potencialmente diferentes sobre la HRV. Así, los rápidos efectos vágales sobre el cronotropismo cardiaco, se verán reflejados en el análisis espectral de la HRV, en los rangos más altos de frecuencias, mientras que la actividad del sistema nervioso simpático se reflejara en rangos de frecuencia más bajos⁵⁰

Es así como los cambios en la actividad simpática sobre el nodo sinusal, no logran generar ajustes y cambios en el cronotropismo cardiaco a frecuencias mayores de 0,15 Hz (9 por segundo), motivo por el cual se considera a esta actividad uno de los determinantes principales del componente de baja frecuencia (LF) de la HRV observado al realizar el análisis espectral de la señal. De la misma manera se encontró que la actividad parasimpática sobre el corazón puede generar ajustes a frecuencias mayores de 1Hz, motivo por el cual es considerada la principal responsable del espectro de alta frecuencia (HF) encontrada en el análisis de espectral de la HRV^{1,50}.

3.6.2.1. Arritmia respiratoria y su relación con el componente HF de la HRV.

La arritmia respiratoria fue descrita por primera vez por el fisiólogo alemán Carl Ludwig 1865, usando su quimografo logró registrar oscilaciones periódicas en la amplitud y latencia de la onda de presión arterial y observo como la frecuencia de pulso aumentaba durante la inspiración y disminuía en espiración.¹

Este fenómeno ha sido observado en muchas especies de vertebrados mamíferos, aves y reptiles, mostrando como la arritmia respiratoria es un reflejo con orígenes antiguos desde el punto de vista filogenético y que posiblemente tiene por objetivo el mantenimiento de la homeostasis, por medio de la sincronización de los latidos cardiacos con la respiración.¹ Estas observaciones, por ejemplo en caninos muestran potentes oscilaciones de la frecuencia cardiaca con los ciclos respiratorios. Las cuales son igualmente observados en fetos humanos luego de la semana 33 de vida intrauterina, siendo estas oscilaciones muy fuertes y marcadas en los recién nacidos sanos. Es así como se acepta que la “arritmia respiratoria” es el mayor determinante de la HRV en estas especies. Motivo por el cual, se hace necesario, el estudio y comprensión de la arritmia respiratoria, para entender el fenómeno de la HRV¹ (Ver ilustración 29)

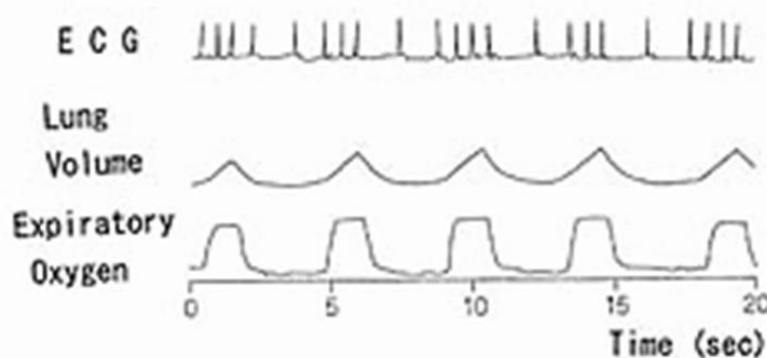


Ilustración 29: Registro poligráfico de la arritmia respiratoria de un perro consciente.

3.6.2.1.1. Arritmia respiratoria y Barorreflejo.

La variación cíclica en la presión intratorácica por acción del ciclo respiratorio, genera cambios en las presiones de llenado de las cavidades cardiacas derechas e izquierdas con el resultante cambio en el volumen sistólico que se extienden a la presión arterial.

Estos cambios cíclicos en la presión arterial son detectados por los barorreceptores periféricos, transmitidos por las vías aferentes y procesados por los centros de regulación central, para luego enviar de regreso por las vías eferentes “vágales”, las instrucciones relacionadas con los ajustes cronotrópico latido a latido del periodo cardíaco. Dicha información vagal se ve aumentada en espiración y disminuida en inspiración. Mostrando así, como la frecuencia respiratoria influye en la actividad del barorreflejo y que este a su vez regula la actividad del **parasimpático** sobre el corazón, generando así la arritmia respiratoria.^{1,4,52}

Si bien queda claro que, el sistema barorreceptor juega un papel determinante en la explicación de los cambios descritos en la actividad eferente vagal secundarios a la oscilación respiratoria, existen otros mecanismos fisiológicos que pueden explicar el desarrollo de la arritmia respiratoria. Estos mecanismos involucran por ejemplo a los receptores de estiramiento pulmonar y a las interconexiones cardiopulmonares medulares existentes. Motivo por el cual la “magnitud” de la arritmia respiratoria se incrementa con aumentos en el volumen corriente pulmonar y con las frecuencias respiratorias bajas.^{1,50}

3.6.2.1.2. Arritmia respiratoria y HF.

Luego de entender la fuerte relación que tiene la HRV con la arritmia respiratoria. Se realizaron varios estudios, diseñados con el objetivo de encontrar la relación de la frecuencia respiratoria y los diferentes componentes espectrales de la HRV. Mostrando como la frecuencia respiratoria en la mayoría de los casos, presenta una frecuencia casi idéntica al componente espectral HF de la HRV (0.15 a 0.4 Hz), siempre y cuando la FR sea mayor o igual a 10 respiraciones por minuto así⁵¹:

- Cuando se respira a una frecuencia de 15 por minuto, la frecuencia predominante en el componente HF es 0,25 Hz (15 ciclos/60 segundos).

En el caso que la frecuencia respiratoria sea menor o igual a 9 respiraciones por minuto, la arritmia respiratoria se verá reflejada en el análisis espectral en frecuencias menores de 0,15 Hz, el cual está dentro del rango de frecuencias descrito para LF (0.04 a 0.15 Hz) así:

- 9 rpm en 60 segundos = 0,15 Hz.

Así el impacto de la arritmia respiratoria sobre la HRV (actividad autonómica parasimpática), se verá dentro del espectro de frecuencias reconocido como baja

frecuencia LF, generando malas interpretaciones en el análisis si no se controla o no se tiene en cuenta esta variable ^{1,5,53}.

Con los datos anteriormente expuestos, se piensa que la arritmia respiratoria, representa los ajustes realizados en la información eferente parasimpática, que controla el cronotropismo cardiaco, reflejándose su actividad en la mayoría de los casos con el componente HF del análisis espectral de la frecuencia cardiaca.

3.6.2.1.3. Arritmia respiratoria y posición.

Por otro lado, hallazgos experimentales induciendo bloqueo autonómico completo y observando los cambios en la arritmia sinusal a diferentes posiciones (de pie y supino), mostraron como las oscilaciones de la presión arterial (arritmia respiratoria) disminuían en posición supina e incrementaban en posición de pie. Estos hallazgos fueron confirmados luego de la eliminación de la arritmia sinusal, por medio del implante de un marcapasos atrial configurado de manera asincrónica a una frecuencia cardiaca fija. Observando en este estudio, como la estimulación del marcapasos, disminuyo las oscilaciones de la presión arterial relacionadas con la respiración en la posición supina y se incrementaban en la posición de pie y por otro lado la HRV desaparecía luego del implante del marcapasos en las dos posiciones. Hallazgos que sugieren que el barorreflejo arterial es un mecanismo importante en el desarrollo de la arritmia respiratoria en posición de pie, pero no tanto así en posición supina. Dicho efecto puede ser explicado, por la necesidad del sistema en garantizar una adecuada perfusión y suministro sanguíneo a los territorios vasculares por encima de la altura del corazón en posición de pie. (Ver ilustración 30).

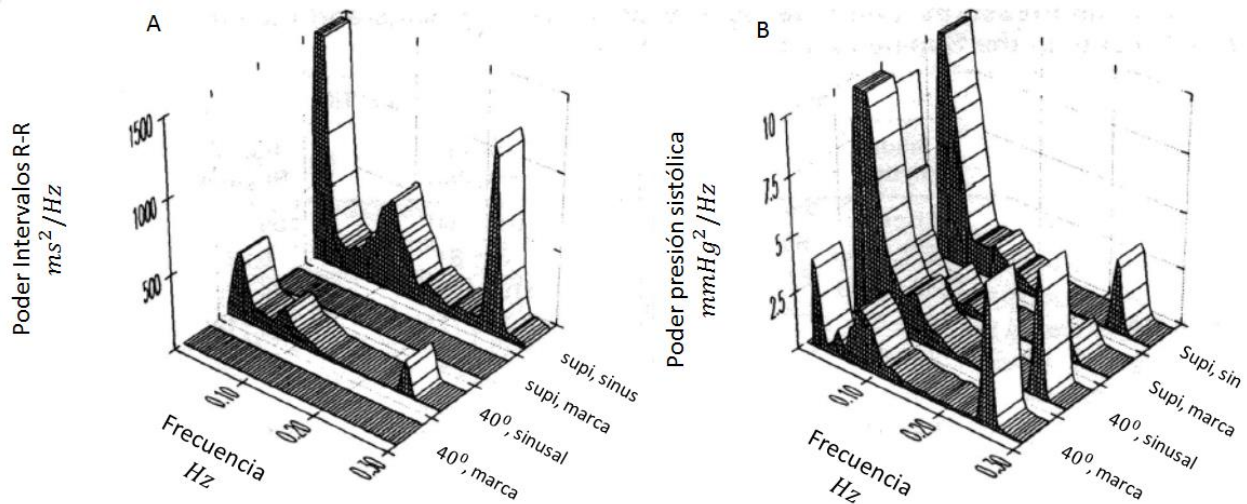


Ilustración 30: Poder espectral de los intervalos RR (A) la presión sistólica (B) en individuos jóvenes en posición supina y con 40 grados de inclinación, con y sin marcapasos atrial; la eliminación de la arritmia sinusal por medio del marcapaso atrial disminuye la frecuencia de las oscilaciones respiratorias de la presión arterial en posición supina, pero las aumenta en la posición de pie

A pesar de los estudios fisiológicos que generan cuestionamientos sobre el papel de la arritmia respiratoria como un marcador válido de la actividad parasimpática en posición supina, existe mucha literatura disponible donde usan el estudio de la arritmia respiratoria para cuantificar la acción del nervio vago sobre el corazón. Dichos estudios tampoco son conclusivos en responsabilizar exclusivamente a la acción del vago como el único determinante de la arritmia sinusal^{1,5,50}

3.6.2.2. Oscilaciones de baja frecuencia (LF) de la HRV y su relación con las oscilaciones de la presión arterial con frecuencias menores a la frecuencia respiratoria.

Si bien actualmente se acepta, que el componente espectral HF, es producido principalmente por la acción del Sistema Nervioso Parasimpático sobre el cronotropismo cardíaco (explicado anteriormente). Por otro lado, el o los procesos fisiológicos detrás de LF, son hoy motivo de constante discusión debido a que existen datos contradictorios en la literatura. A pesar de lo anterior, la interpretación más ampliamente divulgada y tradicionalmente expuesta, es que el componente de LF ofrece un análisis de la actividad del sistema nervioso simpático (tono autonómico simpático) y a la relación LF/HF una medida del balance simpático – Parasimpático. Sin embargo algunos hallazgos experimentales contradictorios sobre la relación del LF y el sistema nervioso simpático hacen replantear esta teoría^{1,5,34}.

Existen varias razones para esta controversia. Por un lado el “patrón de oro” en la determinación de la actividad del sistema nervioso simpático sobre el corazón, es la medición de catecolaminas en sangre venosa coronaria y esta medición no se correlaciona con aumentos en los niveles de LF en los sujetos sometidos a experimentación. Por otro lado es conocido el aumento de la actividad simpática en los pacientes que presentan insuficiencia cardíaca, sin embargo los datos muestran una disminución del componente LF del análisis espectral en es estos sujetos.^{11,4,5,52}.

El componente LF de la HRV, presenta una frecuencia consistentemente similar la frecuencia que tienen las ondas de Mayer, las cuales se observan al analizar la variabilidad de la onda de presión arterial. La onda de Mayer es un componente fisiológico de la variación de la presión arterial, la cual tiene un periodo de 10 s, la cual es también llamada variación de tercer orden de la presión arterial y fue encontrada por Cion en 1874 y descrito por Mayer en 1876^{1,52}.

3.6.2.2.1. Ondas de Mayer:

Las ondas de Mayer son oscilaciones de la presión arterial que ocurren en sujetos conscientes a una frecuencia menor de la frecuencia respiratoria. Estas parecen ser resultado de las variaciones en la actividad tónica simpática eferente sobre los vasos sanguíneos. Estas oscilaciones en la PA tienen una frecuencia característica de 0,1Hz en humanos, 0,3 Hz en conejos y 0,4 Hz en ratas. Debido a esto, se propone que el análisis de la amplitud de estas oscilaciones, puede ser una medida subrogada de la actividad simpática.^{50,54} (Ver ilustración 31)

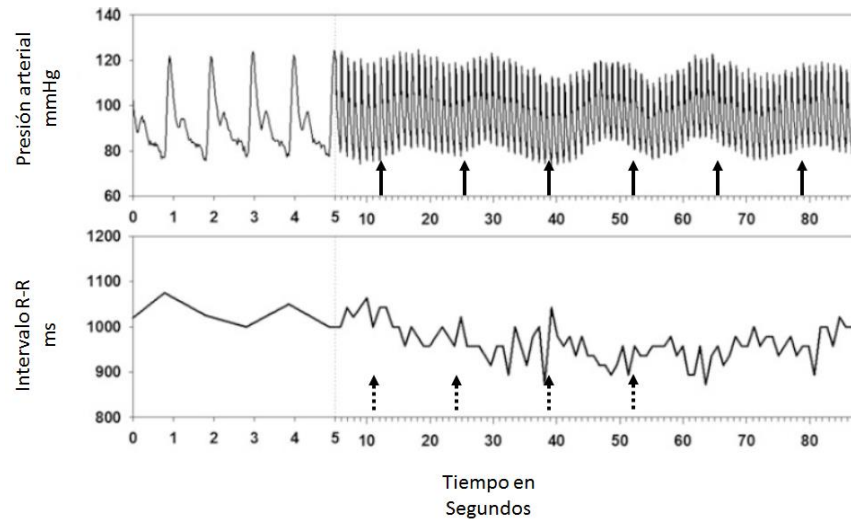


Ilustración 31: Presión arterial (arriba) e intervalo RR (abajo). La onda de Mayer, se observa en la onda de presión arterial con un periodo de aproximadamente 13 segundos. En el trazado del intervalo RR, se observa fenómeno de baja frecuencia (LF), con un periodo también de 13 segundos

Las ondas de Mayer son resultado de la oscilación del tono vasomotor, ya que se observó cómo estas desaparecen o se atenúan luego de un bloqueo alfa adrenérgico. Por otro lado también se observó como la frecuencia de estas ondas no dependen de la edad, género o posición, en la actualidad hay dos teorías que intentan explicar dichas ondas.⁵⁴

La primera teoría refiere la existencia de un centro con actividad de marcapaso localizado a nivel central en los centros de regulación cardíaca medular, de esta manera los autores involucrados en los experimentos plantearon la hipótesis, que las ondas de Mayer son independientes del reflejo barorreceptor. Experimentalmente se realizó análisis espectral a los registros tomados de la actividad neuronal medular de un grupo de gatos anestesiados, a los cuales se les realizó una denervación sino aortica barorreceptor y vagotomía bilateral, encontrando una oscilación a una frecuencia de 0,1 Hz, posteriormente el mismo grupo investigador demostró la presencia de oscilaciones de 0,1 Hz en el nodo sinusal de gatos sin anestesia, des cerebrados con vagotomía bilateral y sección medular en C1.⁵⁴

La segunda teoría se conoce como teoría del barorreceptor, en donde al abrir el asa barorrefleja, la onda de Mayer desaparece, dichos experimentos se realizaron por medio de la denervación de los mecano receptores aórticos y carotídeos.

3.7. Disfunción autonómica, anestesia y variabilidad de la frecuencia cardiaca.

La disfunción autonómica puede aumentar la probabilidad de complicaciones en los sujetos llevados a cirugía y al igual que los admitidos a la unidad de cuidado intensivo. Motivo por el cual puede considerarse esta un factor de riesgo en este grupo de sujetos. La evaluación de la función autonómica puede ser de utilidad, en la obtención de información para entender estados fisiopatológicos, en la estratificación del riesgo, en la predicción temprana de complicaciones y en el planteamiento de estrategias de tratamiento⁵⁵⁻⁵⁷.

Un tercio de todas las complicaciones durante el perioperatorio (antes, durante y después del acto quirúrgico) y más de la mitad de las muertes son causadas por complicaciones cardiovasculares. Existe una fuerte correlación entre disfunción autonómica y complicaciones perioperatorias potencialmente letales, como la muerte súbita de origen cardíaco¹³.

La literatura reporta que la medición de la HRV es un método prometedor en la indagación preoperatoria de la integridad del SNA, pudiendo predecir de manera independiente morbilidad y mortalidad por eventos cardíacos a largo y corto plazo⁵⁷⁻⁵⁹. Los eventos cardiovasculares más frecuentemente observados son hipotensión, hipertensión como respuesta a la intubación endotraqueal, bradicardia, arritmias, isquemia miocárdica, muerte súbita y arresto cardíaco¹³.

La diabetes mellitus, hipertensión y el envejecimiento, son una de las condiciones clínicas y fisiológicas que más frecuentemente presentan los pacientes que son llevados a cirugía, las cuales son reconocidas como factores de riesgo de disfunción autonómica. La neuropatía diabética es la causa más común de disfunción autonómica (20-40%), la cual es capaz de generar anomalías en la frecuencia cardíaca y en la dinámica del control cardiovascular pudiendo generar isquemia miocárdica silenciosa e infarto agudo de miocardio. La hipertensión arterial es otra patología que se asocia a alteraciones en la función autonómica cardíaca, que lleva a ajustes en el barorreflejo a nivel central que pueden llegar incluso a anular la inhibición simpática barorrefleja sobre el sistema cardiovascular^{1,34,55}.

Pacientes diabéticos con disfunción autonómica tienen alto riesgo de inestabilidad

hemodinámica y colapso cardiovascular en el periodo perioperatorio. Es así como, estos pacientes, que presentan asociada una disminución en la HRV (bajo poder total de la HRV), tienen un riesgo independiente de presentar hipotensión durante anestesia general, al igual que una disminución del LF, HF y LF/HF en estos pacientes, represento un mayor uso de vasopresores intraoperatorios, comparados con los diabéticos con los índices anteriormente mencionados normales.

La predicción de la hipotensión en pacientes con disfunción autonómica, también ha sido investigada en sujetos llevados a anestesia regional. hallazgos igualmente corroborados durante anestesia regional en pacientes obstétricas llevadas a cesárea electiva que desarrollaron hipotensión y bradicardia como consecuencia de la anestesia subaracnoidea, pacientes con valores HF aumentados antes de la anestesia regional desarrollan bradicardia luego del bloqueo simpático ^{6,16}.

También hay reportes de una relación directa con la fisiopatología de la isquemia perioperatoria debido a incremento en la actividad adrenérgica que produce un desbalance entre el aporte y consumo de oxígeno miocárdico, teniendo reportes de la HRV como un predictor de isquemia miocárdica prolongada en el postoperatorio en pacientes ancianos llevados a cirugía de cadera. Además encontrando una relación entre un LF/HF bajo y la elevación de los valores de troponina I en el postoperatorio, elevación que hoy en día se reconoce como un marcador fuerte de mortalidad a 30 días en el postoperatorio ^{1,34,60}.

En cuanto a su relación con eventos respiratorios, hay reportes que relacionan a la disminución en la HRV e incrementos en el componente LF, con reducción de la actividad del vago sobre la vía aérea, lo anterior por observaciones que muestran una relación directa entre estos cambios y la aparición disminución del efecto broncodilatador de las drogas anticolinérgicas, disminución de la respuesta ventilatoria a la hipoxia e hipercapnia, bronco aspiración, riesgo de neumonía por aspiración y falla en el destete a la ventilación mecánica en el paciente ventilado en la unidad de cuidado intensivo ¹.

Por las razones anteriormente expuestas, el análisis y comprensión de la función autonómica o basal en el preoperatorio, puede ser de mucha utilidad en la predicción de eventos cardiovasculares no deseados, logrando incluso plantear la realización de intervenciones antes de la cirugía, como el uso de medicamentos bloqueadores de los receptores B1 adrenérgicos cardiacos, intentando con esto bajar el tono simpático y aumentar el tono parasimpático sobre el corazón.

3.7.1. Efecto de los medicamentos preoperatorios sobre la función autonómica.

Los medicamentos que los pacientes usan en el preoperatorio pueden alterar la función autonómica. Fármacos como antihipertensivos, diuréticos, bloqueadores adrenérgicos, calcio antagonistas, inhibidores de la enzima convertidor de angiotensina, fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, tienen la capacidad de interferir con la evaluación de la función autonómica, amplificando o reduciendo su respuesta. Si bien este efecto es difícil de cuantificar y predecir, se tiene identificado a los diuréticos, simpaticolíticos y antidepresivos tricíclicos, como los grupos farmacológicos que más interfieren con las pruebas de la función autonómica, generando respuestas falsamente positivas en los test ortostáticos. Por otro lado, la espironolactona mejora la HRV y la sensibilidad barorrefleja en pacientes sanos y con falla cardíaca ^{6,53,61}.

3.7.2. . Variabilidad del ritmo cardíaco y anestesia neuroaxial:

Tanto la técnica anestésica epidural como la subaracnoidea, generan una importante atenuación de la función autonómica, producto del bloqueo de los canales de sodio encargados en la transmisión del potencial de acción de las fibras simpáticas de distribución toraco-lumbar ¹³.

Dicha atenuación tiene una relación importante con el nivel medular de bloqueo anestésico y el nivel de la punción para la inyección del anestésico local, encontrando una disminución significativa de la HRV en los sujetos en los cuales se obtuvo un nivel medular de anestesia entre T3 y T4 y mostrando una abolición casi completa con niveles medulares superior a T1⁶². (Ver ilustración 32).

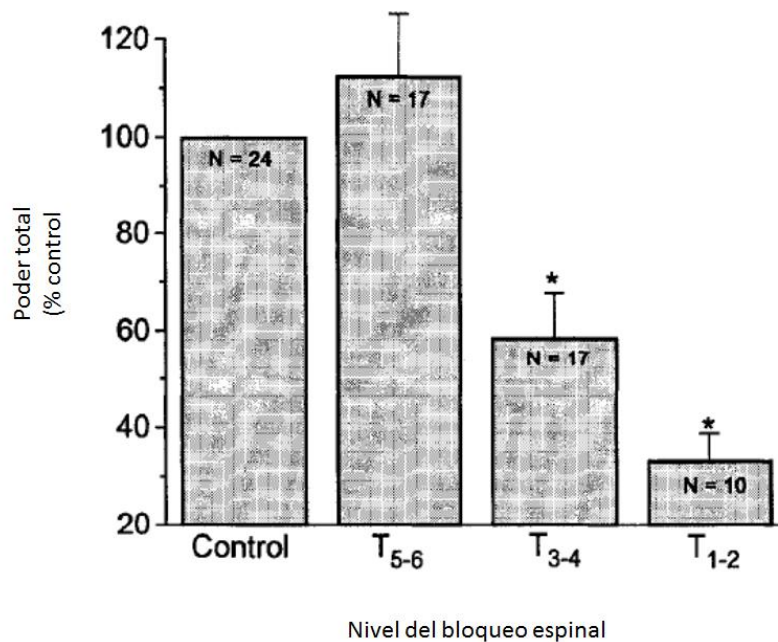


Ilustración 32: Relación nivel de bloqueo neuroaxial y poder total de la HRV. Tomado y modificado de Robert Introna y Edmund Yodolski. *Anesthesia and analgesia* 1995

Actualmente en la literatura existen reportados artículos donde analizan la HRV antes de la inyección del anestésico local de manera subaracnoidea, en sujetos llevados a cirugía electiva y en mujeres en embarazo llevadas a cesárea, en donde se ha logrado observar una relación entre LF alto, HF bajo y LF/HF alto, con el desarrollo de hipotensión y/o bradicardia intraoperatoria. Sin embargo, la heterogeneidad de los diferentes estudios (grupos poblacionales diferentes, diferentes tipos de cirugías, uso de pre medicación, carga preoperatoria de líquidos, diferentes definiciones de los desenlaces de interés y uso de heterogéneo de los índices de HRV), hace muy difícil la extrapolación de los resultados, para predecir hipotensión o bradicardia en los sujetos llevados a esta técnica anestésica, aunque se acepta parcialmente que un índice LF/HF mayor de 3,5 preoperatoria, puede predecir la hipotensión intraoperatoria. (Ver tabla 6)

14–18,59,60,62,63

Tabla 6: Resumen estudios disponibles sobre HRV y anestesia neuroaxial. PAM presión arterial media. PAS presión arterial sistólica. ASA clasificación de la ASA

Autores, año, pacientes	Objetivo primario	Parámetros mediciones usadas	y N #	Tipo estudio	Resultados
Robert Introna. 1995 ASA I. Pomeroy post parto	Predicción Hipotensión PAS menor de 80 mmHg	LF/HF preoperatorio	21	Prospectivo observacional	No relación LF/HF preoperatoria e hipotensión
Hanss Bertold.	Hipotensión	LF, HF, LF/HF.	41	Prospectivo	No relación entre

2005	postoperatoria Leve: PAS mayor de 100 Moderada: PAS 100-80 Severa: PAS menor de 80	Preoperatorio		observacional	LF y HF. LF/HF: 2,8 a 2,7 predice hipotensión moderada a severa p menor de 0.05
<i>Chatzsmichali</i> ASA I y II cx abdominal baja y ortopédica	Bradicardia FC menor de 45 min	LF/HF 25 minutos antes de cirugía	80	Prospectivo observacional	Valor HF significativamente alto en bradicárdicos p menor de 0.049
<i>Tae Dong 2013</i> Pacientes hipertensos llevados a cx abdominal baja	Hipotensión intraoperatoria Disminución PAM basal 20 – 30% (moderada) mayor 30% (severa)	LF/HF y PT Antes y 5, 15, 30 minutos después de carga de líquidos	41	Ensayo clínico	LF/HF AUC: 0,0685 p: 0.074 (hipotensión moderada) AUC: 0.5 p: 0.351 TP AUC 0,571 p: 0,4 (hipotensión moderada) AUC 0,672 p: 0,351. Valores no predictores
<i>Raimondi 2015</i> ASA I y ASA II Cx abdominal baja	Hipotensión definida como el valor más bajo de TA para luego agrupar	TP, LF,HF, LF/HF. Agrupación de pacientes según media de LF/HF mayor o menor de 2.3	47	Observacional prospectivo	LF/HF mayor de 2,3 predice pacientes con PA más baja p: 0,023
<i>Sakata 2016</i> Cesárea	Predicción hipotensión postoperatoria. Por los cambios en la HRV luego de cambios de posición (aumente LF/HF a más del doble. Definió grupo positivo)	LF/HF antes y después de cambio de posición	46	Observacional Prospectivo	Grupo positivo. AUC 0,76 P: menor de 0,01
<i>Bishop 2017</i> Cesárea Electiva	Predicción hipotensión PAS menor de 90	LF/HF preoperatorio	102	Prospectivo observacional	LF/HF mayor de 2. Predice hipotensión P: 0,047

3.8. Anestesia subaracnoidea.

La anestesia regional sub aracnoidea, representan una de las técnicas anestésicas más usadas hoy en día, está indicada para proveer anestesia sensitiva en cirugías abdominales bajas, anorectales, urológicas y de miembros inferiores. Dicha técnica consiste en la inyección de un anestésico local en el espacio subaranoideo (espacio

donde circula el líquido cefalorraquídeo), por medio de una punción por técnica mediana (punción en la línea media) o paramediana (punción al lado de la línea media) en los niveles comprendidos entre el espacios interespinosos lumbares de L1-L2 (el cual constituye el límite superior de seguridad en los adultos) hasta el nivel L4 – L5 (límite inferior en adultos) ¹³.

Los bloqueos neuroaxiales por vía subaracnoidea, se pueden usar solos o en conjunto a la anestesia general para procedimientos abdominales bajos y de miembros inferiores. Las principales contraindicaciones para la anestesia subaracnoidea, son Trastornos de la coagulación, hipovolemia severa, elevación de la presión intracraneal e infecciones en el sitio de inyección y valvulopatías como estenosis aórtica y mitral severa. A pesar de lo anterior la anestesia regional subaracnoidea puede realizarse de manera segura ¹³

El principal sitio de acción del bloqueo sub aracnoideo es la raíz nerviosa. Los anestésicos locales son inyectados en el espacio subaracnoideo (ESA) y bañan las raíces nerviosas. Se requieren pequeñas dosis y escaso volumen de anestésico en el ESA, para lograr producir bloqueo motor y sensitivo, en contraste con las grandes dosis y altos volúmenes necesarios para obtener el mismo efecto con técnicas epidurales ¹³.(Ver tabla 7).

El bloqueo sensitivo interrumpe el estímulo doloroso somático y visceral. Los efectos de los anestésicos locales sobre las raíces nerviosas son de acuerdo al tamaño y a las características de la fibra nerviosa. Las fibras más pequeñas, delgadas y poco mielinizadas son más fáciles de bloquear que las largas, gruesas y bien mielinizadas. En donde el bloqueo simpático usualmente se obtiene dos niveles o segmentos más arriba que el bloqueo sensitivo. Concepto conocido como bloqueo diferencial de las fibras nerviosas según sus características estructurales, siendo este fenómeno reflejo de la distribución de las fibras dentro del nervio periférico, el bloqueo neural de los nervios periféricos suele progresar en el siguiente orden ¹³ (ver tabla 7):

- Bloqueo simpático con vasodilatación periférica y aumento de la temperatura cutánea
- Pérdida de la sensibilidad dolorosa y térmica
- Pérdida de la propiocepción
- Pérdida de la sensibilidad al tacto y a la presión
- Parálisis motora

Tabla 7: Tipos y características de las fibras nerviosas.

Tipo de fibra	Mielina	Diámetro (micras)	Función
A – α	++	6 – 22	Motora eferente, propioceptiva aferente
A – β	++	6 – 22	Motora eferente, propioceptiva aferente
A – γ	++	3 – 6	Eferente del huso muscular
A – δ	++	1 – 4	Dolor, temperatura y tacto aferentes
B	++	< 3	Autonómica preganglionar
C	-	0,3 – 1,3	Dolor, temperatura y tacto aferentes; autonómica post ganglionar

La interrupción de la transmisión eferente autonómica en la raíz nerviosa durante la anestesia subaracnoidea, produce bloqueo simpático. Las raíces nerviosas simpáticas que salen del cordón espinal, tienen una distribución toraco lumbar, las fibras simpáticas preganglionar salen del cordón espinal con los nervios espinales de T1 – L2, para hacer posteriormente sinapsis con las células ganglionares en el ganglio simpático. Por otro lado las raíces nerviosas parasimpáticas salen del cordón espinal acompañados de los nervios craneales y sacros, motivo por el cual la anestesia neuroaxial no logra bloquear el nervio vago. Con lo que la respuesta fisiológica producto del bloqueo neuroaxial, es la disminución del tono simpático hasta dos niveles por encima del nivel de bloqueo sensitivo resultante ¹³.

3.8.1. Anestesia neuroaxial y sistema cardiovascular

Los efectos de la anestesia espinal sobre el sistema cardiovascular son resultado del bloqueo simpático preganglionar, secundario al efecto del anestésico local inyectado en el espacio subaracnoideo y en su mayoría estos cambios son relacionados con la magnitud de la migración hacia cefálico del anestésico, es así como con niveles anatómicos sensitivos por debajo de T10 no se observan muchos cambios ⁶⁴.

La anestesia subaracnoidea tiene pocos efectos directos sobre los órganos, todos los efectos en la función de los diferentes órganos son causados por alteración en flujo sanguíneo regional y de esta manera cada órgano reacciona de manera diferente a la denervación simpática y a los cambios en la perfusión ⁶⁴.

El grado de tono arterial y arteriolar no solo depende del nivel sensitivo resultante, sino también de otras variables dentro de las cuales se encuentran las circunstancias en las

cuales la anestesia subaracnoidea se aplicó. El tono puede ser mantenido en sujetos que no serán llevados a cirugía en condiciones experimentales, los cuales estarán en supino y en reposo absoluto. Bajo condiciones clínicas, el paciente se encuentra sujeto a situaciones diferentes como los cambios de posición y la manipulación quirúrgica, las cuales pueden resultar en grandes cambios en la fisiología cardiovascular. Lo anteriormente expuesto puede ser una de las explicaciones de las diferencias tan marcadas observadas en ambientes clínicos vs los experimentales⁶⁴.

Una vez la dilatación arteriolar se presenta luego de la intervención, se produce la activación del reflejo de vasoconstricción compensatoria refleja, en territorios vasculares que quedaron por fuera del bloqueo farmacológico, esta vasoconstricción refleja es iniciada por la disminución de la presión arterial, la cual es censada por los barorreceptores periféricos y llevan a un incremento en la actividad simpática en las zonas ajenas de bloqueo farmacológico. Este efecto compensatorio se observa específicamente en el territorio vascular de los miembros superiores, motivo por el cual los niveles sensitivos torácicos altos se relacionan con cambios hemodinámicos más marcados⁶⁴.

Luego del bloqueo simpático la actividad contráctil de los esfínteres precapilares y las metaarteriolas disminuye, esto lleva a la perdida transitoria de la capacidad intrínseca de regulación y distribución periférica del volumen sanguíneo y produciendo un aumento del volumen sanguíneo en la circulación post arteriolar, aumentando la capacidad del sistema post arteriolar⁶⁴.

Un bloqueo simpático profundo (nivel dermatomérico alto), no solo produce vasodilatación importante, sino que también logra bloquear las fibras simpáticas cardioaceleradoras, las cuales emergen de T1 a T4, manifestándose con bradicardia, lo que puede explicar muchos de los casos de arresto cardíaco súbito luego de este tipo de técnicas anestésicas¹³.

Los factores que más influyen sobre el nivel de bloqueo luego de una anestesia regional subaracnoidea son:

- La baricidad del anestésico local (densidad relativa al líquido cefalorraquídeo)
- La posición del paciente durante y después de la inyección
- Dosis del medicamento
- Nivel de inyección
- Posición

La bupivacaina hiperbárica es el anestésico más frecuentemente usado, debido a que

tiene una acción pico rápida (2 a 5 minutos) y una prolongada duración del efecto farmacológico (90 a 120 minutos). Por otro lado la lidocaína tiene un inicio de acción más rápido que la bupivacaina con una vida media mucho más corta (hasta 90 minutos)

¹³.

Solo unos pocos anestésicos locales están disponibles hoy en día para inyección subaracnoidea, usando exclusivamente anestésicos libres de perseverantes, el adicionar vasopresores (epinefrina) u opioides (morfina o fentanil), se puede prolongar o mejorar la calidad del bloqueo ¹³.

4.5. Anestésicos locales:

Los anestésicos locales proporcionan analgesia en regiones bien definidas del cuerpo. Las vías de administración habituales, son la tópica, perineural, neuroaxial ¹³.

Los anestésicos locales disponibles hoy en día, están compuestos por un anillo fenil lipofílico y una amina terciaria, los cuales son clasificados en amino – amidas (lidocaína y bupivacaina) y amino – ester (procaina, tetracaina y cocaína). Esta clasificación es basada según el tipo de enlace químico (amida o ester). Estos difieren en su estabilidad química, metabolismo y potencial alérgico. Las amidas son extremadamente estables, mientras que los ester son realmente estables, particularmente en pH neutros y alcalinos ¹³.

Los compuestos con características de amida son llevados a degradación enzimática, mientras que los ester son hidrolizados por esterases plasmáticas. Los anestésicos locales están disponibles como enantiómeros simples o como mezclas racémicas. Los enantiómeros consisten en dos estereoisómeros (izquierdo/derecho), los cuales son imágenes en espejo uno del otro. Una mezcla racémica, contiene igual cantidad de los dos enantiómeros en la mezcla. Las dos formas poseen diferentes propiedades de importancia clínica. Por ejemplo la Bupivacaina es una mezcla racémica y la Levobupivacaina es el enantiómero levógiro puro: La Levobupivacaina, demostró tener eficacia clínica comparable, con una marcada reducción de la toxicidad neurológica y cardiovascular ¹³.

En general, los anestésicos locales muestran un aumento en la potencia, duración de acción, unión a proteínas y liposolubilidad, cuando la cadena carbonada de su estructura química es más grande, de esta manera los anestésicos locales más lipofílicos logran entrar con mayor facilidad las membranas para buscar su sitio acción farmacológica en los canales de Na⁺ voltaje dependientes. De esta manera vemos

como la potencia de un anestésico local está relacionada con su liposolubilidad y muestra una marcada dependencia sobre el pH ¹³.

La mayoría de los anestésicos locales tienen un pK cercano, pero más alto que el pH fisiológico. A pH fisiológico, los anestésicos locales se encuentran en su forma protonada y neutral. Al adicionar bicarbonato de sodio a la solución, se incrementa el pH y se aumenta la forma básica o neutra al del mismo, lo que facilita la entrada del anestésico al interior de la célula. Una vez adentro de la célula el pH más ácido del interior, facilita el aumento de la porción protonada, lo que genera un bloqueo más eficiente de los canales de sodio voltaje dependientes ¹³.

Los anestésicos locales bloquean la conducción nerviosa alterando la propagación del potencial de acción en los axones. Carecen de efecto en los potenciales de reposo, pero disminuyen la tasa de ascenso del potencial de acción, de modo que no se alcanza el potencial umbral. Los anestésicos locales interactúan directamente con los canales de sodio voltaje dependientes en la membrana celular. La molécula de anestésico debe atravesar la membrana celular mediante difusión pasiva no iónica de la molécula sin carga y después unirse al canal sódico en su forma protonada ¹³.

Las soluciones de anestésicos locales comercialmente disponibles se suministran a un pH ácido para aumentar su estabilidad química. Habitualmente, las soluciones simples se ajustan a un pH de 6, mientras que las soluciones que contienen un vasoconstrictor se adaptan a un pH de 4, debido a la labilidad de las moléculas de catecolaminas al pH alcalino ¹³. Para la selección del anestésico local a usar, se debe considerar la duración de la cirugía, la técnica regional utilizada, las necesidades quirúrgicas, la posibilidad de toxicidad local o sistémica ¹³. (Ver tabla 8).

Tabla 8: Anestésicos locales y sus principales características

Anestésicos	Inicio	Duración	Potencia	Toxicidad	Usos
Esteres Procaína	Rápido	Corta	Baja	Baja	Infiltración local
Clorprocína	Muy Rápido	Corta	Baja	Muy Baja	Bloqueos locales
Tetracaína	Lento	Muy larga	Alta	Moderada	Anestesia espinal
Amidas Lidocaína	Rápido	Moderada	Moderada	Moderada	Todas las vías de administración
Bupivacaína	Lento	Muy larga	Alta	Alta	Todas las vías

					de administración
Ropivacaína	Lento	Largo	Alta	Moderada	Todas las vías de administración

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo principal:

1. Analizar el impacto de la inyección sub aracnoidea de anestésicos locales, sobre la función autonómica cardíaca, por medio del análisis de la HRV, en pacientes llevados a cirugía programada bajo anestesia regional y encontrar su posible relación con el desarrollo de hipotensión y/o bradicardia durante la cirugía.

4.2. Objetivos específicos:

1. Analizar los cambios en la HRV en el dominio del tiempo (RMSSD) y en el espectro de las frecuencias (LF, HF y LF/HF), antes y después de la inyección de anestésico local en el espacio subaracnoideo, en pacientes llevados a cirugía programada, bajo anestesia regional.
2. Comparar los cambios en la HRV en el dominio del tiempo (RMSSD) y en el espectro de las frecuencias (LF, HF y LF/HF), antes y después de la inyección de anestésico local en el espacio subaracnoideo en pacientes con y sin hipotensión intraoperatoria, llevados a cirugía programada, bajo anestesia regional.
3. Comparar los cambios en la HRV en el dominio del tiempo (RMSSD) y en el espectro de las frecuencias (LF, HF y LF/HF), antes y después de la inyección de anestésico local en el espacio subaracnoideo, en pacientes con y sin bradicardia intraoperatoria, llevados a cirugía programada, bajo anestesia regional.

4. Describir si existe relación entre la HRV en el dominio del tiempo (RMSSD) y en el espectro de las frecuencias (LF, HF, LF/HF) previa a la inyección de anestésico local en el espacio sub aracnoideo y el desarrollo de hipotensión durante la cirugía, en pacientes llevados a cirugía programada, bajo anestesia regional.
5. Describir si existe relación entre la HRV en el dominio del tiempo (RMSSD) y en el espectro de las frecuencias (LF, HF, LF/HF), posterior a la inyección de anestésico local en el espacio sub aracnoideo y el desarrollo de hipotensión durante la cirugía, en pacientes llevados a cirugía programada, bajo anestesia regional.
6. Describir si existe relación entre la HRV en el dominio del tiempo (RMSSD) y en el espectro de las frecuencias (LF, HF, LF/HF), posterior a la inyección de anestésico local en el espacio sub aracnoideo y el desarrollo de hipotensión durante la cirugía, en pacientes llevados a cirugía programada, bajo anestesia regional.
7. Identificar si existe relación entre la HRV en el dominio del tiempo (RMSSD) y en el espectro de las frecuencias (LF, HF, LF/HF), previa a la inyección de anestésico local en el espacio sub aracnoideo y el desarrollo de bradicardia durante la cirugía, en pacientes llevados a cirugía programada, bajo anestesia regional.
8. Identificar si existe relación entre la HRV en el dominio del tiempo (RMSSD) y en el espectro de las frecuencias (LF, HF, LF/HF), posterior a la inyección de anestésico local en el espacio sub aracnoideo y el desarrollo de bradicardia durante la cirugía, en pacientes llevados a cirugía programada, bajo anestesia regional.
9. Comparar los cambios en los siguientes signos vitales (FC, PAS y PAD), antes y después de la inyección de anestésico local en el espacio subaracnoideo, en pacientes con y sin hipotensión intraoperatoria, llevados a cirugía programada, bajo anestesia regional.
10. Comparar los cambios en los siguientes signos vitales (FC, PAS y PAD), antes y después de la inyección de anestésico local en el espacio subaracnoideo, en pacientes con y sin bradicardia intraoperatoria, llevados a cirugía programada, bajo anestesia regional.

11. Describir si existe relación entre los siguientes signos vitales (FC, PAS, PAD), previos a la inyección de anestésico local en el espacio sub aracnoideo y el desarrollo de hipotensión durante la cirugía, en pacientes llevados a cirugía programada, bajo anestesia regional.
12. Describir si existe relación entre los siguientes signos vitales (FC, PAS, PAD), previos a la inyección de anestésico local en el espacio sub aracnoideo y el desarrollo de bradicardia durante la cirugía, en pacientes llevados a cirugía programada, bajo anestesia regional.

5. METODOLOGÍA

5.1. Metodología de la Investigación:

Se realizó un estudio de tipo observacional retrospectivo, en la cual nuestra variable de estudio principal es HRV, la cual se analizó por medio del índice RMSSD en el dominio del tiempo y los componentes LF, HF y coeficiente LF/HF en el dominio de las frecuencias. Para lo cual se usarán, los datos obtenidos en un estudio previo.¹⁸ (Ver tabla 9).

Caracterización de Variables:

Tabla 9: Tabla de variables

Importancia	Nombre	Naturaleza	Unidades	Instrumento	Descripción
Principales	RMSSD	Cuantitativa continua	Ms	HRV E-motion	Raíz cuadrada del promedio de la suma de los cuadrados de diferencias entre intervalos NN adyacentes
	LF un por FFT	Cuantitativa continua	Normalizadas	HRV E-motion	Potencia en el rango de baja frecuencia (0,04 – 0,15Hz)
	HF un por FFT	Continua cuantitativa	Normalizadas	HRV E-motion	Potencia en el rango de alta frecuencia (0,15 – 0,4Hz)
	LF/HF un por FFT	Cuantitativa continua	NA	HRV E-motion	Proporción LF/HF
	LF un por AR	Cuantitativa continua	Normalizadas	HRV E-motion	Potencia en el rango de baja frecuencia (0,04 – 0,15Hz)
	HF un por AR	Continua cuantitativa	Normalizadas	HRV E-motion	Potencia en el rango de alta frecuencia (0,15 – 0,4Hz)

	LF/HF un por AR	Cuantitativa continua	NA	HRV E-motion	Proporción LF/HF
Secundarias	PAS (presión arterial sistólica)	Cuantitativa discreta	mmHg	Monitor de signos vitales digital	Toma no invasiva, no continua, cada 3 minutos
	PAD (presión arterial diastólica)	Cuantitativa discreta	mmHg	Monitor de signos vitales digital	Toma no invasiva, no continua, cada 3 minutos
	FC basal	Cuantitativa discreta	Latidos/min	Monitor de signos vitales digital	Toma no invasiva, continua,
	FC post	Cuantitativa discreta	Latidos/min	Monitor de signos vitales digital	Toma no invasiva,
	PAS basal	Cuantitativa discreta	mmHg	Monitor de signos vitales digital	Toma no invasiva, no continua, cada 3 minutos
	PAD basal	Cuantitativa discreta	mmHg	Monitor de signos vitales digital	Toma no invasiva, no continua, cada 3 minutos
Demográficas	Edad	Cuantitativa discreta	Años	Documento de identidad	Edad en años según la fecha de nacimiento
	Sexo	Categoría	0= Femenino 1= Masculino	Documento de identidad	Sexo registrado en el documento
	Clasificación ASA	Categoría	I,II,III,IV,V	Valoración pre anestésica	Clasificación del estado físico
	Antecedentes farmacológicos	Cualitativa	Nombre Medicamento	Valoración Pre Anestésica	Nombre medicamento registrado
	Antecedente patológicos	Cualitativa	Nombre Patología	Valoración pre anestésica	Nombre patología registrada
	Dosis anestésico local	Cualitativa discreta	Mg	Registro anestésico	Dosis en mg y nombre de anestésico local usado
	Nivel bloqueo sensitivo	Categoría	T4,T5,T6,T7,T8,T9,T10.T11, T12	Resultado de prueba de temperatura en registro anestésico	Nivel medular de bloqueo sensitivo
	Sitio de Punción	Categorica	L1-L2, L2-L3, L3-L4, L4-L5	Registro anestésico	Nivel de la punción subaracnoidea

	Cirugía	Catagórica	Abdominal Miembros inferiores	Registro anestésico	Nombre procedimiento quirúrgico del
--	---------	------------	-------------------------------------	------------------------	-------------------------------------------

5.2. Desenlaces de interés:

Hipotensión: Se definió como una disminución con respecto a la basal (cambio) de la presión arterial sistólica del 20% o mayor durante la primera hora de cirugía.

Bradicardia: Se definió como una disminución con respecto de la basal (cambio) de la frecuencia cardíaca del 20% o mayor durante la primera hora de cirugía.

6. ANALISIS.

Se buscó inicialmente analizar los cambios que produjo la inyección del anestésico local en el espacio sub aracnoideo sobre la función autonómica, por medio de la medición de la HRV y en los signos vitales de interés, antes y después de la inyección del anestésico local. Para lo cual se compararon las variables de interés, antes y después de la inyección del anestésico local y así determinar si existieron diferencias significativas en esos dos momentos de medición.

Adicionalmente se buscó describir la posible relación entre las medidas de HRV y signos vitales de interés basales y los desenlaces (hipotensión y bradicardia). Para esto se agruparon los pacientes en hipotensos, no hipotensos, bradicárdicos y no bradicárdicos, para posteriormente, encontrar si existen diferencias significativas en los valores de HRV y signos vitales, en los pacientes que presentaron los desenlaces y los que no lo presentaron. Se realizó el mismo procedimiento de análisis con las mediciones que se obtuvieron después de la inyección del anestésico local (Ver ilustración 33).

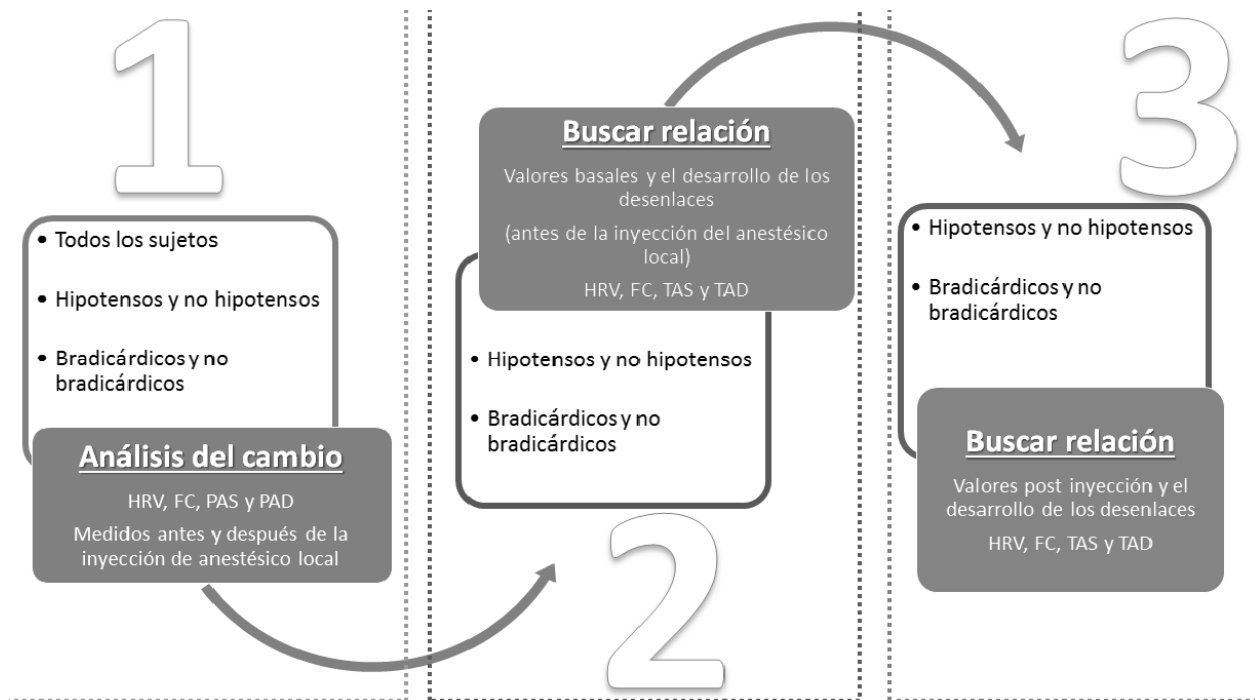


Ilustración 33: Plan de análisis de los datos

6.1. Cálculo del tamaño muestral:

Con una incidencia reportada de hipotensión y bradicardia de 33% y 13% respectivamente, con el objetivo de detectar una diferencia significativa en la presentación de hipotensión y bradicardia, aceptando un error alfa de 5% y un poder de 80%, se obtuvo un estimado mínimo de 50 sujetos.

6.2. Análisis estadístico:

Los datos fueron analizados usando el paquete estadístico STATA/SE 13,0 (licenciada en la Universidad Nacional). Se verificó la distribución de todos los datos numéricos de las variables de interés, por medio del análisis de la simetría o asimetría en la distribución de estos, adicionalmente se usó el test de Kolmogorov Smirnov con el mismo objetivo. Como resultado de este análisis, se observó que todas las variables numéricas de interés, presentaron una distribución diferente a la normal. Motivo por el cual se optó por realizar el test de Wilcoxon con el objetivo de examinar las diferencias entre los valores numéricos obtenidos antes y después de la anestesia subaracnoidea, en todos los sujetos y por grupos de interés (hipotensos, no hipotensos, bradicárdicos y no bradicárdicos). Adicionalmente se eligió la prueba de Mann Whitney para examinar la posible relación entre las mediciones pre y post con los grupos de interés (bradicárdicos, no bradicárdicos, hipotensos y no hipotensos).

6.3. Metodología de la Obtención de la información:

Selección de los pacientes:

Los pacientes incluidos en este estudio, son parte de la muestra usada en un estudio realizado en el Hospital Militar Central¹⁸, el cual seleccionó pacientes de la lista diaria de pacientes programados a cirugía en el Hospital Militar Central de Bogotá, durante el periodo de tiempo comprendido entre agosto de 2015 y Noviembre de 2015.

Se verificaron de manera individual los formatos de recolección de datos, los consentimientos informados obtenidos y la base de datos en su totalidad, para verificar en todos los registros los criterios de inclusión y exclusión.

6.3.1. Criterios de Inclusión:

Se verificaron el cumplimiento de los siguientes criterios de inclusión.

1. Hombres o mujeres mayores de 18 años y menores de 60 años
2. Cirugía abdominal baja o de miembros inferiores programada y realizada bajo anestesia regional sub aracnoidea

6.3.2. Criterios de Exclusión:

Se excluyeron los pacientes que tuvieran uno o más de los siguientes criterios de exclusión.

1. Pacientes programados para cirugía cardíaca y/o del SNC.
2. Registro sobre la presencia de arritmias cardíacas (Registro de ausencia de ritmo sinusal).
3. Registro de antecedente de uso de marcapasos y/o cardio desfibrilador.
4. Antecedente patológico de Diabetes mellitus
5. Antecedente patológico de patología de tiroides
6. Antecedente patológico de Hipertensión arterial crónica, en manejo farmacológico
7. Antecedente de Neuropatía periférica
8. Enfermedad cardiovascular o neurológica
9. Disfunción autonómica conocida
10. Antecedente de Obesidad
11. Antecedentes de abuso de alcohol y/o otras drogas, reportado en historia clínica.
12. Sangrado intraoperatorio significativo (mayor de 500 ml)

6.4. Procedimientos usados en la recolección de información, instrumentos utilizados y métodos para el control de calidad de los datos.

6.4.1. Materiales medición poligráfica:

De la muestra obtenida luego de verificar los criterios de inclusión y exclusión, se verificaron de manera individual la totalidad de los registros de HRV, todas las mediciones fueron obtenidas por medio del Sistema eMotion HRV® fabricado por Mega Electronics Ltd en Kuopio Finlandia, equipo validado para uso en escenarios clínicos. (ver ilustración 33)

El software que se usó para realizar la verificación individual y manual de todos los

registros de HRV fue el KUBIOS HRV® v2.1 de la Universidad de Kuopio Finlandia (distribución gratuita y suficiente validación) (ver ilustración 44) . Se revisaron todos los registros de manera individual con el objetivo de identificar artefactos y ruidos en la señal que dañaran el análisis de los datos y sesgara los resultados. Del total de 140 pacientes y sus correspondientes registros que cumplieron los criterios de inclusión y de exclusión se dejaron para el análisis en este estudio 103 pacientes. Los restantes se excluyeron por exceso de ruidos en la señal y se dejaron los que se consideró luego de la verificación manual que no requerían de filtro alguno y que podrían ser usados en el análisis.

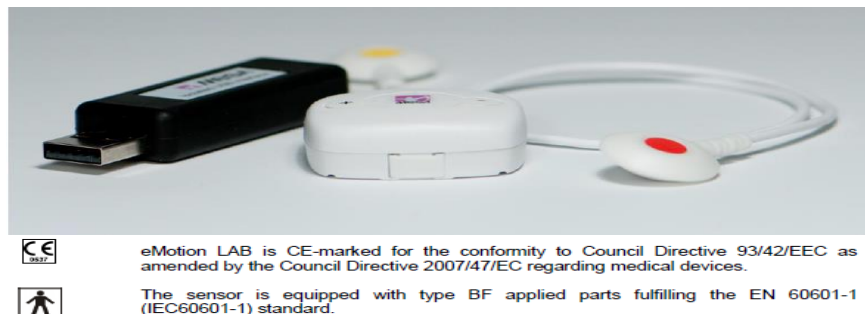


Ilustración 34: HRV E-MOTION y logos de calidad y de seguridad en humanos

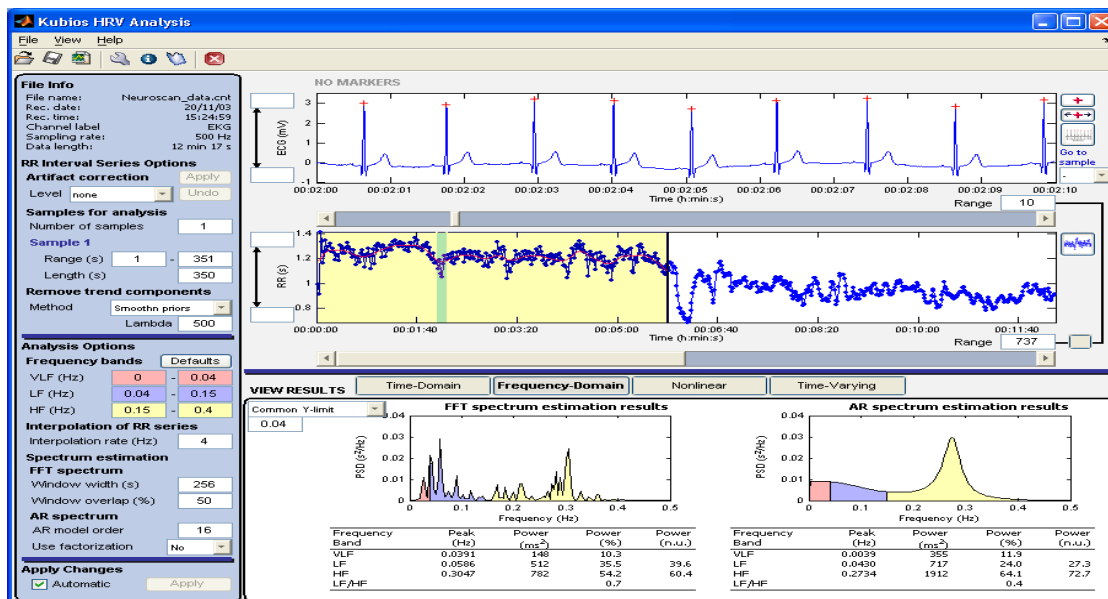


Ilustración 35: Interfaz gráfica del software Kubios HRV

6.4.2. **Métodos de Obtención de datos demográficos y signos vitales:**

Por medio de la revisión de todos los formatos de recolección de datos, se verificaron los criterios de exclusión e inclusión y los datos demográficos y los valores de los signos vitales usados en el estudio ¹⁸, para posteriormente tabularlos y registrarlos digitalmente en la base de datos elaborada para este estudio (Ver formato de recolección de datos).

Los valores de las variables fisiológicas usadas en el estudio fueron obtenidas así ¹⁸:

- Antes del procedimiento quirúrgico, por medio de la historia clínica se obtuvieron datos demográficos y antecedentes relevantes, según el formato de recolección de datos
- 10 minutos antes de la realización de la punción sub aracnoidea, se registraron los signos vitales basales, se tomaron las mediciones de la variabilidad de la frecuencia cardiaca basales y demás datos según el formato de recolección anexo a este documento. Dichas mediciones se realizaron, con el paciente en posición de cubito supino, sin la presencia de estímulos externos, diferentes a las condiciones propias de salas de cirugía.
- Después de la punción y administración sub aracnoidea de anestésico local, 5 minutos después de posicionado en de cubito supino el paciente para la cirugía, una vez comprobado el nivel medular nociceptivo obtenido y antes del inicio de la cirugía. Se registraron los signos vitales y se realizó una medición por 5 minutos de la variabilidad de la frecuencia cardiaca.
- Posteriormente se realizó un monitoreo de los signos vitales de interés, por la primera hora de cirugía, así:
 - Electrocardiografía continuo de una o dos derivaciones más registro continuo de la frecuencia cardiaca
 - Tensión arterial no invasiva cada 3 minutos
 - Las dos anteriores por medio de monitor de signos vitales Drager Infinity Delta XL, los cuales son propiedad de las salas de cirugía del Hospital Militar Central.

6.4.3. **Medición de la HRV:**

Para la evaluación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, se usaron los registros obtenidos en el estudio en mención ¹⁸, los cuales se obtuvieron por medio de la derivación DII electrocardiográfica y usando el Sistema eMotion HRV®. Los archivos resultantes de esas mediciones fueron descargados y guardados en archivos digitales con formato “.mat” sin modificación alguna, el cual es compatible con software validado y de distribución gratuita KUBIOS HRV® v2.1 de la Universidad de Kuopio Finlandia, el cual se usó en este trabajo de TESIS para analizar la señal de HRV ⁶⁵.

Con ayuda del software se verificaron los registros de HRV obtenidos en 140 pacientes (2 registros por paciente, sumando en total 280), los cuales suman más de 23 horas de registro de HRV. Producto de esa revisión se tomó la decisión de usar solo los registros de 103 pacientes (17 horas), debido al exceso de artefactos en los datos descartados, sin posibilidad de diferenciarlos entre latidos normales, ectopias o ruido, debido a que el instrumento usado no tiene la posibilidad de visualización del trazado electrocardiográfico, dicha situación hacía muy difícil la aplicación de filtros y recorte adecuado de la información, motivo por el cual se decidió dejar solamente los registros que luego de la inspección realizada estaban sin rastros de artefactos.

Luego de la selección de los registros, se procedió a la medición de la HRV por medio de métodos lineales en el dominio del tiempo y las frecuencias con ayuda del software KUBIOS HRV® v2.1. (ver ilustración número 34 y 35).

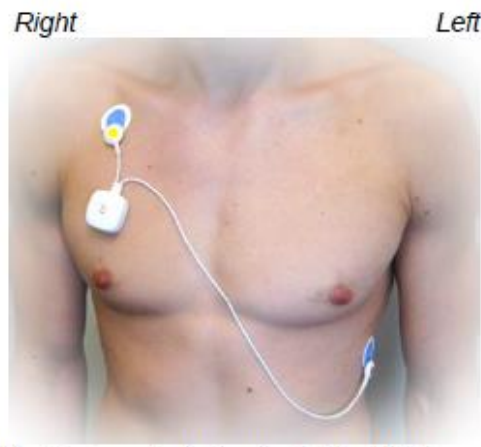


Ilustración 36: Posicionamiento óptimo de electrodos HRV E-EMotion

Los parámetros seleccionados para la evaluación de la HRV fueron:

- Métodos estadísticos (dominio del tiempo): RMSSD parámetro expresados en milisegundos.

- Métodos en el dominio de la frecuencia (LF, HF, LF/HF): Los componentes espectrales se calcularon por medio de la transformada rápida de Fourier (FFT) y el modelo auto regresivo (AR), los cuales se expresaron en valores normalizados según las recomendaciones de la literatura y el Task force de HRV y con la metodología referenciada en este trabajo

Todas las mediciones de la HRV se usaron para este trabajo, fueron tomadas teniendo en cuenta las recomendaciones del Task Force para HRV de 1996, para registros cortos en un periodo de 5 minutos. Los momentos en los cuales se tomaron las medidas de HRV están reportadas en el estudio referenciado ¹⁸ y están enumeradas a continuación así:

10 minutos antes de la punción subaracnoidea.

- Todos los pacientes estuvieron en posición supina en la sala de cirugía y sin estímulos externos diferentes a las condiciones propias de las salas de cirugía (temperatura, luz y ruido).
- Se colocaron los electrodos para obtener la derivación DII electrocardiográfica y verificar la presencia de ectopias o ritmos diferente al sinusal.
- Durante la medición de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, se motivó al sujeto a que respire calmadamente, buscando una respiración a una frecuencia entre 10 y 15 respiraciones por minuto.
- Se dio inicio a la medición de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, durante un periodo de 5 minutos.

Después de la punción y administración sub aracnoidea de anestésico local y 5 minutos después de posicionado el paciente en decúbito supino para la cirugía y antes del inicio del procedimiento quirúrgico

- Se continuó la motivación al sujeto a que mantenga la respiración calmada.
- Se dio inicio a la medición de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, durante un periodo de 5 minutos. (ver ilustración 36)

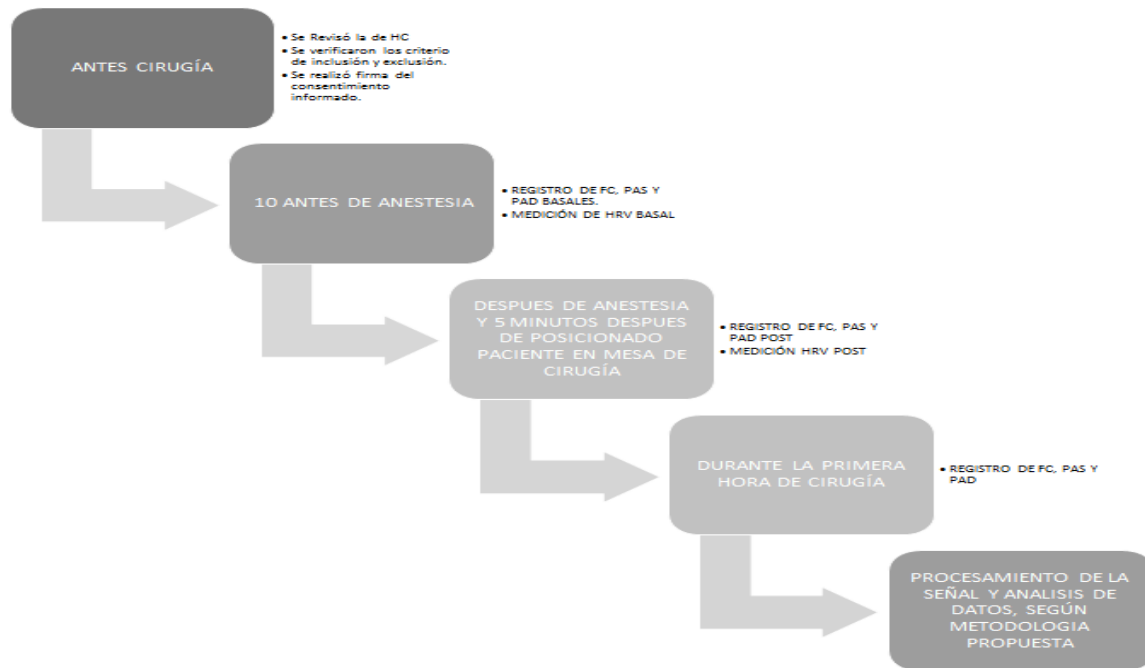


Ilustración 37: Metodología usada en la de obtención de información

7. RESULTADOS.

Se incluyeron 103 pacientes (58 hombres y 45 mujeres), entre los 18 y 59 años, todos con clasificación de estado físico ASA de I, llevados a cirugía programada abdominal baja y de miembros inferiores bajo anestesia regional subaracnoidea.

Durante la primera hora de procedimiento, 22% de los pacientes (N 23) entraron en la definición de hipotensión y 16% cumplieron (N17) cumplieron con la definición de bradicardia. En todos los pacientes se usó Bupivacaina 0,5% hiperbárica como anestésico local, sin encontrar diferencias significativas en cuanto a la dosis usada en ningún grupo analizado. Tampoco se encontraron diferencias significativas en el nivel medular de bloqueo sensitivo en ningún grupo de pacientes. (Ver tabla 10 y 11)

Tabla 10: Características de los pacientes

	Pacientes (n=103)
Edad (años)	34,84 \pm 11,09
Sexo (M/F)	58/45
Asa I	103
Tipo cirugía (Abdominal/Miembros inferiores)	23/80
Nivel bloqueo medular (Superior T7 / Inferior T7)	6/97
Antecedentes farmacológicos (No/Si)	103/0
Dosis Bupivacaina (mg)	12,23 \pm 0,77

Datos expresados como medias \pm la desviación estándar o número de pacientes

Tabla 11: Características de los pacientes, asociada por grupos de desenlaces

Variable	Hipotensos (n=23)	No hipotensos (n=80)	Val P	Bradicárdicos (n=17)	No Bradicárdicos (n=86)	Valor p
Edad	35,69 ± 11	34,6 ± 11,5	0,678	38,05 ± 3,23	34,2 ± 1,13	0,19
Asa I	23	80		17	86	
Sexo M/f	12/11	43/37	0,33	9/7	49/37	
Dosis anestésico local	12,25 mg	12,17 mg	0,68	11,91 ± 0,2	12,29 ± 0,7	0,06
Nivel medular superior a T7	4	0		2	0	

Datos expresados como medias +/- la desviación estándar o número de pacientes

7.1. Cambios de la HRV en todos los sujetos con la inyección del anestésico local.

- Cambios de la HRV en el dominio del tiempo en todos los pacientes.

Se observó una disminución significativa de la HRV en el dominio del tiempo, expresada como una disminución del RMSSD medido antes y después de la inyección del anestésico local en todos los pacientes. (Ver tabla 12 e ilustración 38).

- Cambios de la HRV en el dominio de las frecuencias en todos los pacientes.

Se observó un aumento significativo del componente espectral LF en todos los pacientes, medido antes y después de la inyección del anestésico local. También se encontró una disminución significativa del HF y un aumento significativo del LF/HF. (Ver tabla 12 e ilustración 38).

7.2. Cambios de la HRV agrupados por hipotensos y bradicárdicos.

- Cambio HRV en el dominio del tiempo agrupados por hipotensos y bradicárdicos.

Se observó una disminución de la RMSSD en los pacientes hipotensos, no hipotensos, bradicárdicos y no bradicárdicos, sin lograr discriminar entre grupos. (Ver tabla 13 y 14)

- Cambio HRV en el espectro de las frecuencias agrupados por hipotensos y

bradicárdicos.

Se observó un aumento significativo del componente espectral LFun AR, disminución HF y aumento del LF/HF en el grupo de pacientes hipotensos y no hipotensos, sin discriminar entre los grupos. (Ver tabla 13).

Por otro lado este análisis discriminó entre los pacientes bradicárdicos y no bradicárdicos. Se observó un aumento significativo del LF, disminución del HF y aumento LF/HF, en los pacientes no bradicárdicos. (Ver tabla 14 e ilustración 39)

Tabla 12: Cambio HRV, antes y después de punción subaracnoidea

	BASAL	POST	P
RMSSD ms	55,46 ms +/- 3,6	38,42 ms +/- 2,088	p<0,0000
LFun AR	58,31 +/- 1,8	67,89 +/- 1,9	p<0,0041
HFun AR	39,81 +/- 1,6	32,001 +/- 1,9	p<0,0063
LF/HFun AR	2,03 +/- 0,16	3,98 +/- 0,38	p<0,0006

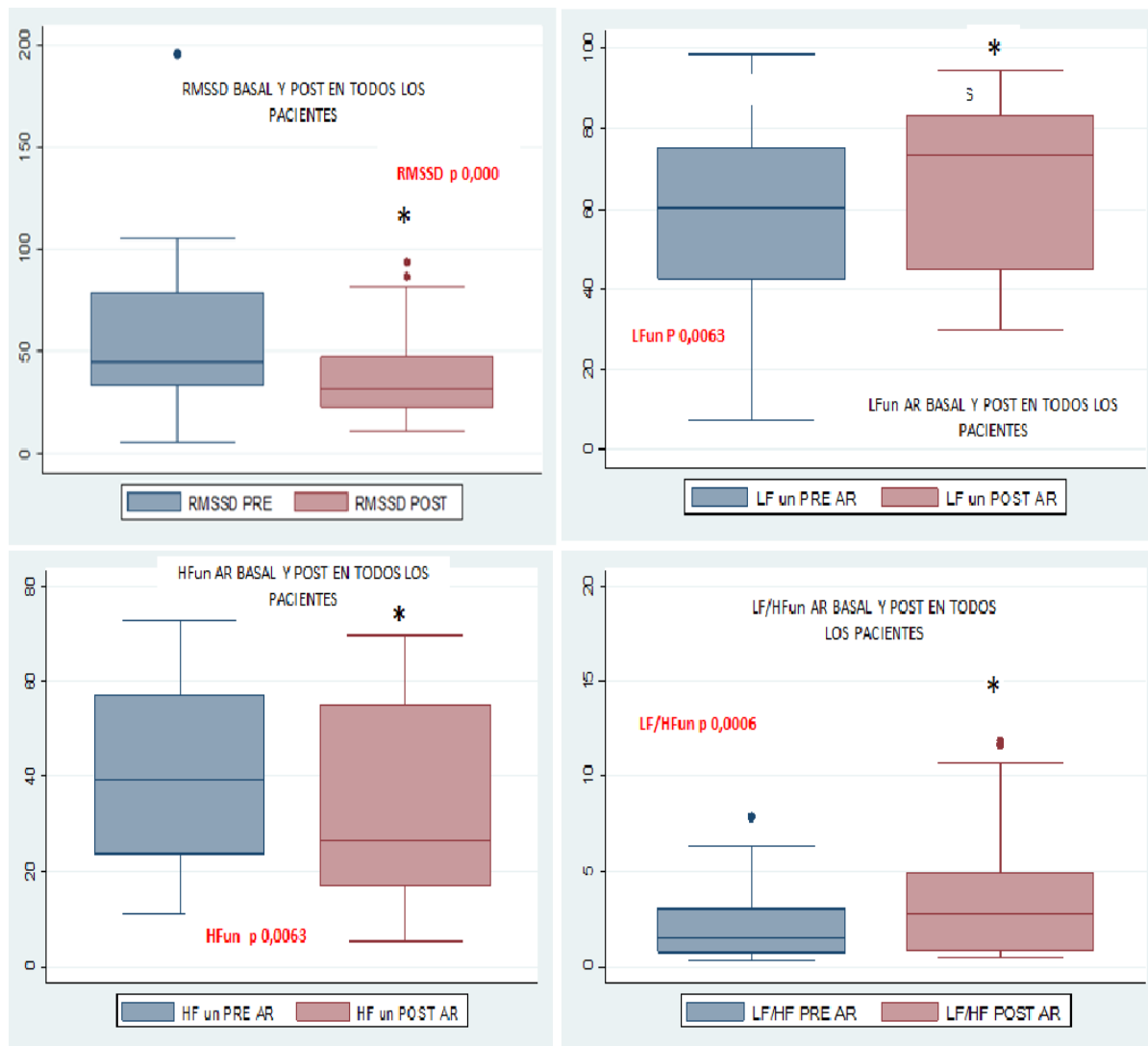


Ilustración 38: Cambio entre las mediciones basales y posteriores a la inyección de anestésico local, de la HRV en el dominio de las frecuencias y el tiempo

Tabla 13: Cambio HRV, antes y después de la punción subaracnoidea, en el grupo de pacientes hipotensos vs no hipotensos

	HIPOTENSIÓN		P	NO HIPOTENSION		p
	BASAL	POST		BASAL	POST	
RMSSD	46,98 ms +/- 5,45	35,9 ms +/- 5,7	p 0,0032	57,09 ms +/- 4,4	39,13 ms +/- 2,09	p 0,0001
HFun AR	38,15 +/- 3,50	27,32 +/- 3,92	p 0,0244	40,29 +/- 1,88	33,34 +/- 2,21	p 0,0471

LFun AR	58,61 +/- 4,12	72,42 +/- 3,9	p 0,0225	58,23 +/-2,1	66,59 +/-2,2	p 0,0340
LF/HFun AR	2,02 +/- 0,29	4,92 +/- 0,99	p 0,0056	2,04 +/- 0,19	3,71 +/- 0,4	p 0,0340

Tabla 14: Cambio HRV, antes y después de la unción subaracnoidea, en el grupo de pacientes bradicárdicos vs no bradicárdicos.

	BRADICARDIA		P	NO BRADICARDIA		p
	BASAL	POST		BASAL	POST	
RMSSD	46,93 +/- 6,92	38,94 +/- 5,595	p 0,0000	57,15 +/- 4,16	38,32 +/- 2,21	p 0,0245
HFun AR	38,15 +/- 3,5	27,32 +/- 3,92	p 0,687	40,29 +/- 1,88	33,3 +/- 2,21	p 0,0053
LFun AR	59,89 +/- 4,8	65,88 +/- 4,96	p 0,522	58,0 +/- 2,05	68,29 +/- 2,13	p 0,004
LF/HFun AR	2,24 +/- 0,46	3,24 +/- 0,64	p< 0,3812	1,99 +/- 0,17	4,13 +/- 0,44	p 0,0008

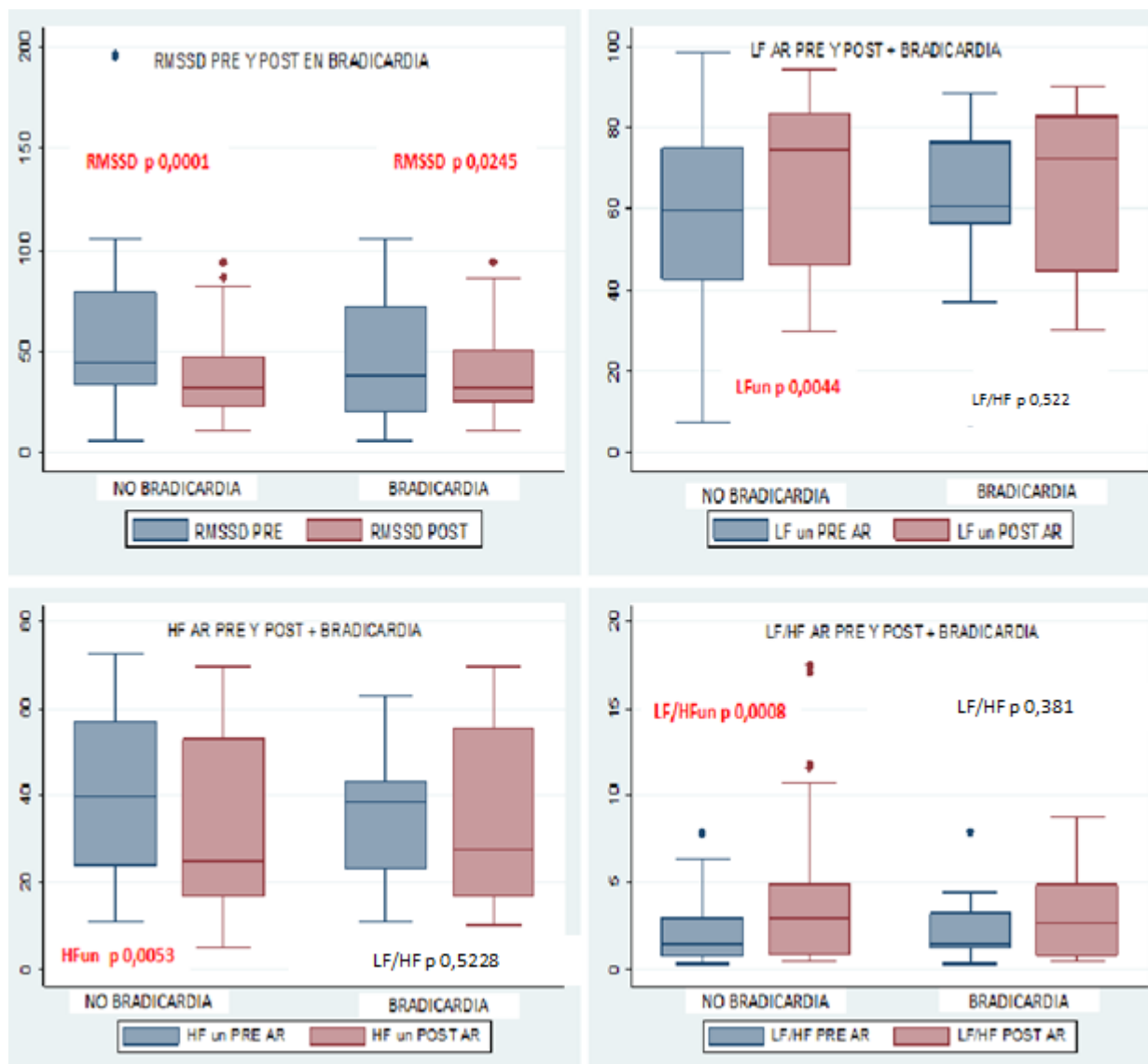


Ilustración 39: Cambios en la HRV en el dominio del tiempo y de las frecuencias antes y después de la anestesia, en pacientes bradicárdicos y no bradicárdicos.

7.3.Relación mediciones basales HRV con el desarrollo de hipotensión y bradicardia durante la primera hora de cirugía.

- Relación mediciones basales HRV con el desarrollo de hipotensión durante la primera hora de cirugía.

No se encontró diferencia significativa, entre las mediciones basales de la HRV en el dominio del tiempo por medio del RMSSD y los índices seleccionados en el dominio de las frecuencias (LFun AR, HFun AR y LF/HFun AR) y los pacientes hipotensos y no

hipotensos (ver ilustración 40).

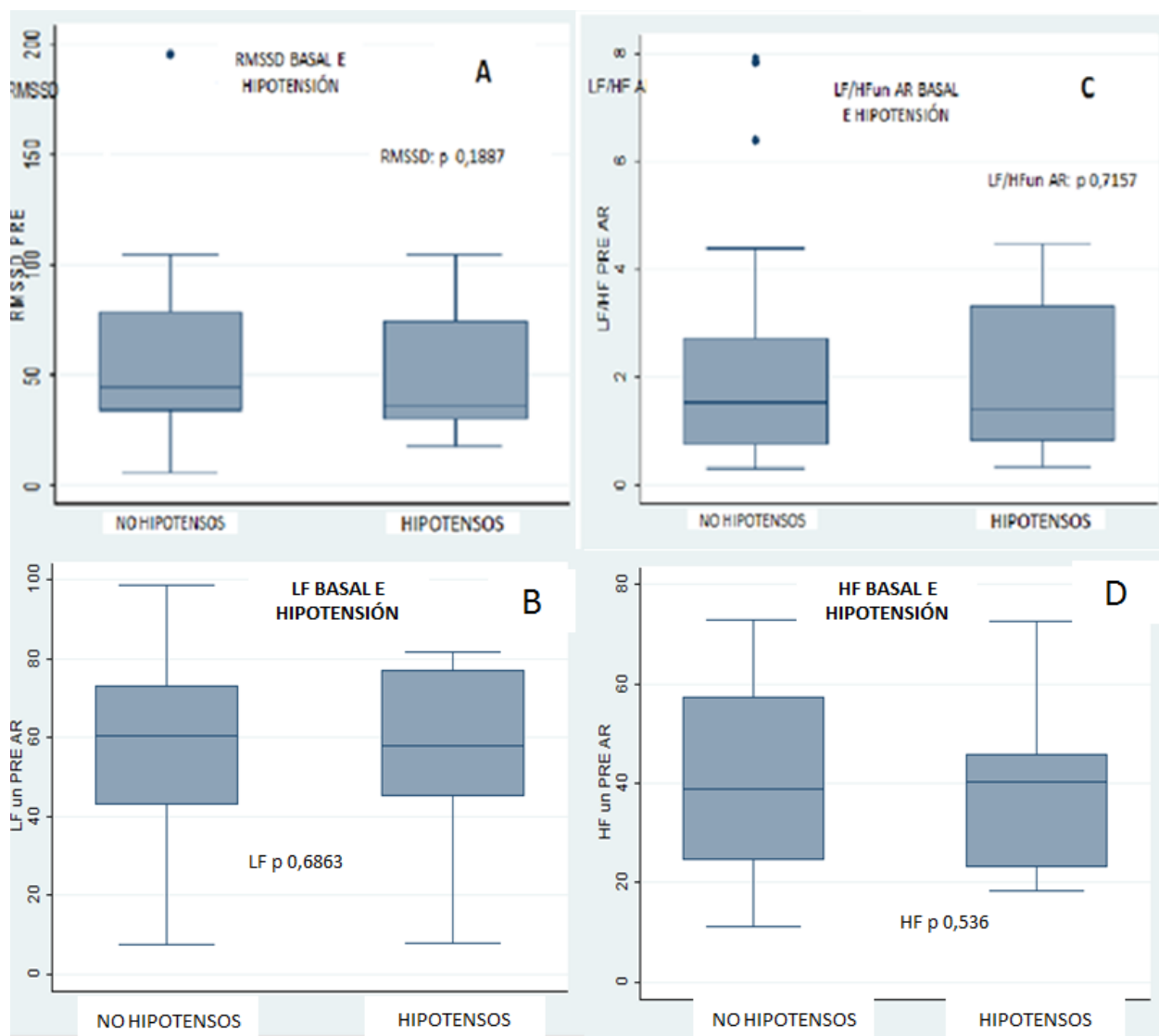


Ilustración 40: HRV basales en dominio del tiempo y frecuencias y su relación con hipotensión. A) RMSSD, B) LF un PRE AR, C) LF/HF un AR, D) HFun AR.

- Relación valores basales de HRV y el desarrollo de bradicardia, durante la primera hora de cirugía.

No se observaron diferencias significativas entre las medidas basales de la HRV en los dominios del tiempo y las frecuencias y los pacientes que presentaron hipotensión y los que no la presentaron, durante la primera hora de cirugía. (Ver ilustración 41).

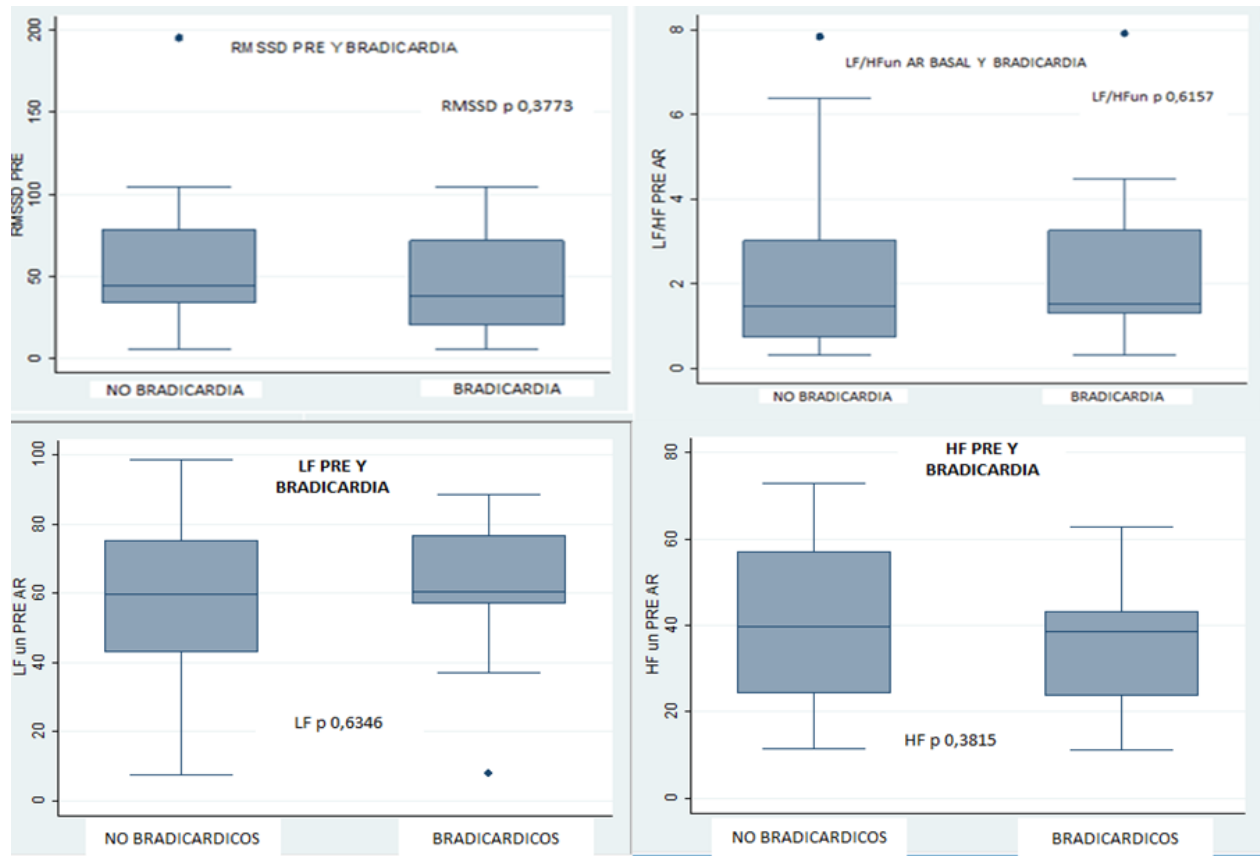


Ilustración 41: Relación HRV basal con el desarrollo de bradicardia

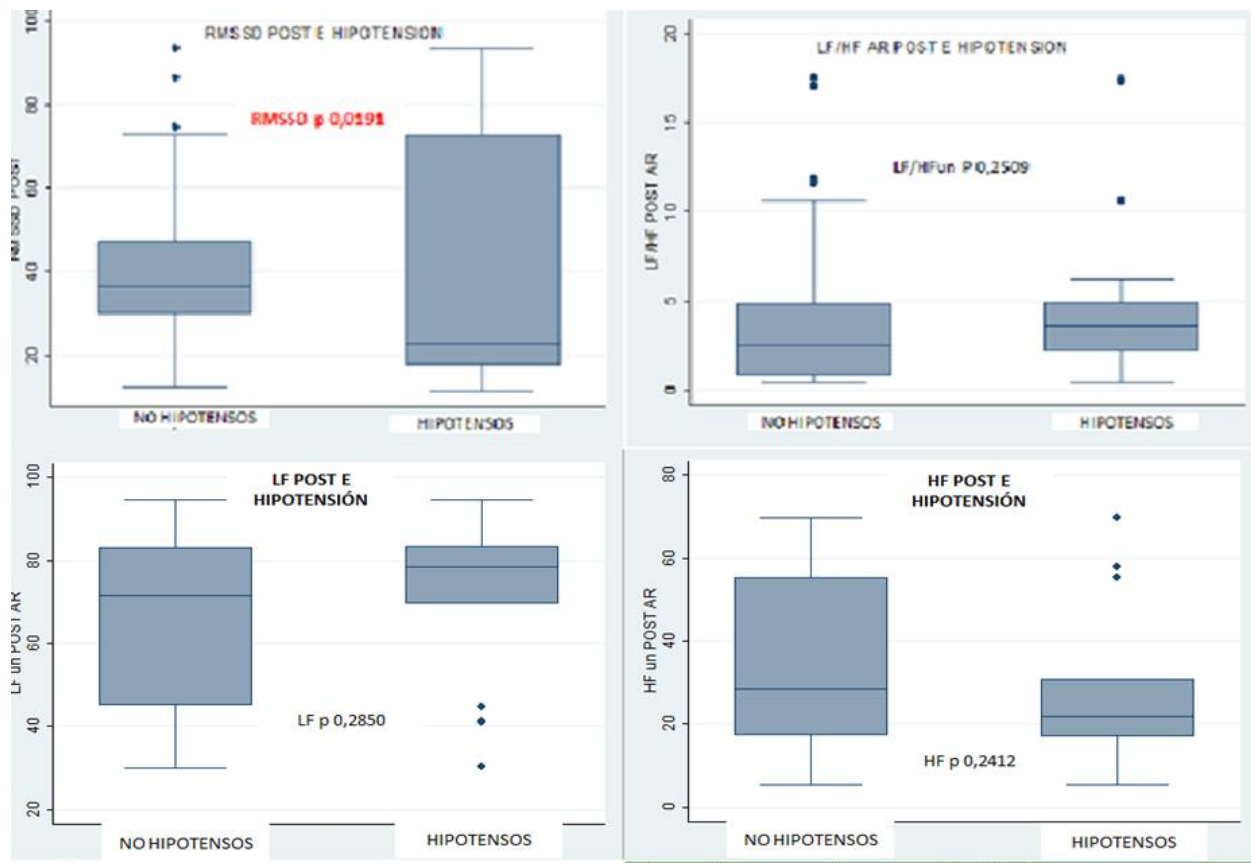


Ilustración 42: Relación HRV posterior a la inyección de anestésico local y el desarrollo de hipotensión

7.4. Relación mediciones de HRV posterior a la inyección subaracnoidea de anestésico local, con el desarrollo de hipotensión y bradicardia durante la primera hora de cirugía.

- Relación mediciones de HRV posterior a la inyección subaracnoidea de anestésico local y el desarrollo de hipotensión.

Se observó un RMSSD significativamente más alto en los pacientes hipotensos ($p = 0,0191$). Por otro lado no se encontraron diferencias significativas en los índices seleccionados en el dominio de las frecuencias medidos después de la inyección del anestésico local (LFun AR, HFun AR y LF/HFun AR, $p = 0,285$, $p = 0,2412$ y $p = 0,2509$ respectivamente) y los pacientes hipotensos y no hipotensos. (Ver ilustración 42)

- Relación mediciones de HRV posterior a la inyección del anestésico local y el desarrollo de bradicardia, durante la primera hora de cirugía.

No se encontró diferencia significativa, entre las mediciones de la HRV posteriores a la inyección del anestésico, en el dominio del tiempo por medio del RMSSD (p 0,4037) y los índices seleccionados en el dominio de las frecuencias, LF (p 0,6795), HF (p 0,5576) y LF/HF (p 0,6157) y los pacientes bradicárdicos y no bradicárdicos. (Ver ilustración 43).

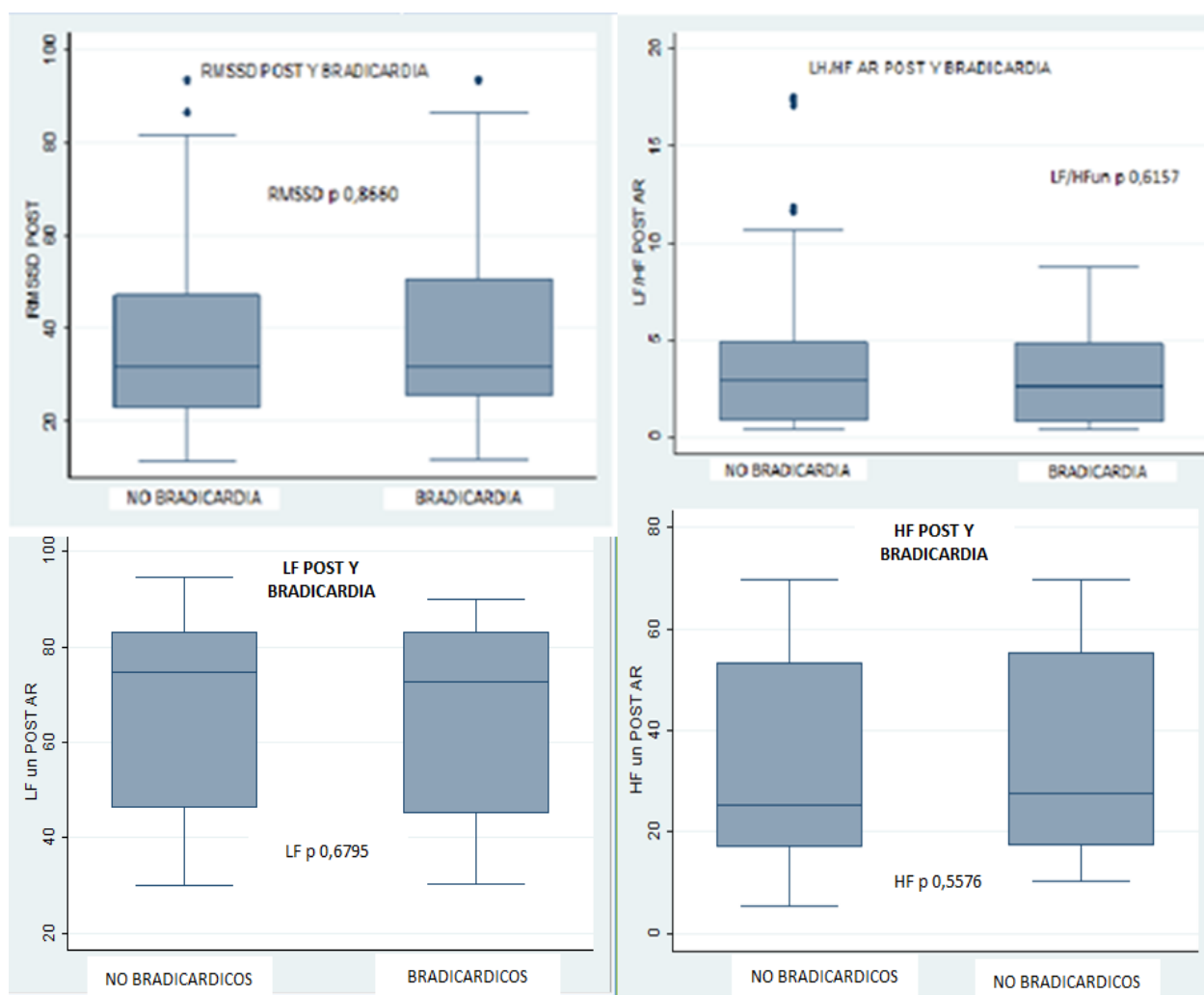


Ilustración 43: Relación HRV posterior a la inyección de anestésico local y bradicardia

7.5. Cambios en la frecuencia cardiaca y la tensión arterial en todos los sujetos, secundaria a la inyección del anestésico local.

- Se observó, una disminución significativa de la tensión arterial sistólica y diastólica, luego de la inyección del anestésico local en espacio subaracnoideo ($p < 0,0000$ y $p 0,0001$ respectivamente)
- Por otro lado, no se observó un cambio significativo en la frecuencia cardiaca, antes y después de la inyección del anestésico local en el espacio subaracnoideo ($p 0,3776$). (ver ilustración 44)

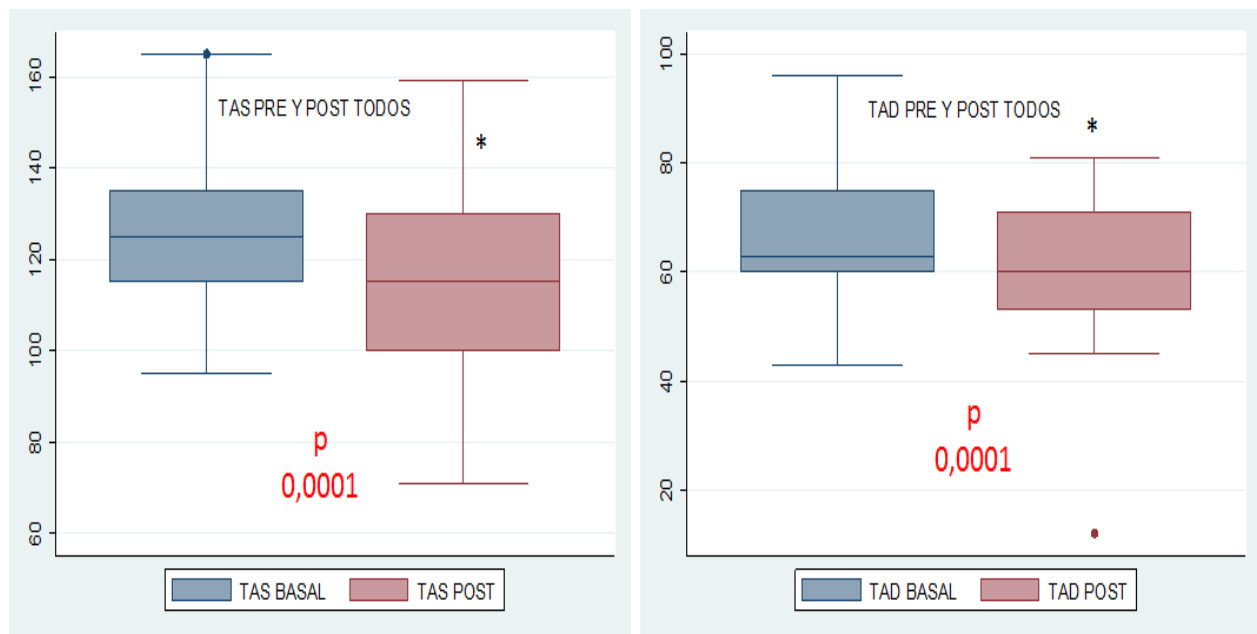


Ilustración 44: Cambio presión arterial sistólica y diastólica con la anestesia subaracnoidea

7.6. Relación mediciones basales de tensión arterial y frecuencia cardiaca, con el desarrollo de hipotensión, durante la primera hora de cirugía.

- Se observó, que el grupo de pacientes definidos como hipotensos, tuvieron una tensión arterial sistólica basal significativamente mayor que el grupo de no hipotensos ($p 0,0036$) y por otro lado no se encontraron diferencias significativas en la tensión arterial diastólica basal entre los dos grupos de sujetos ($p 0,1928$). (ver ilustración 45)

- Adicionalmente, tampoco se encontraron diferencias significativas en la frecuencia cardíaca basal, entre los dos grupos en mención (p 0,1251).

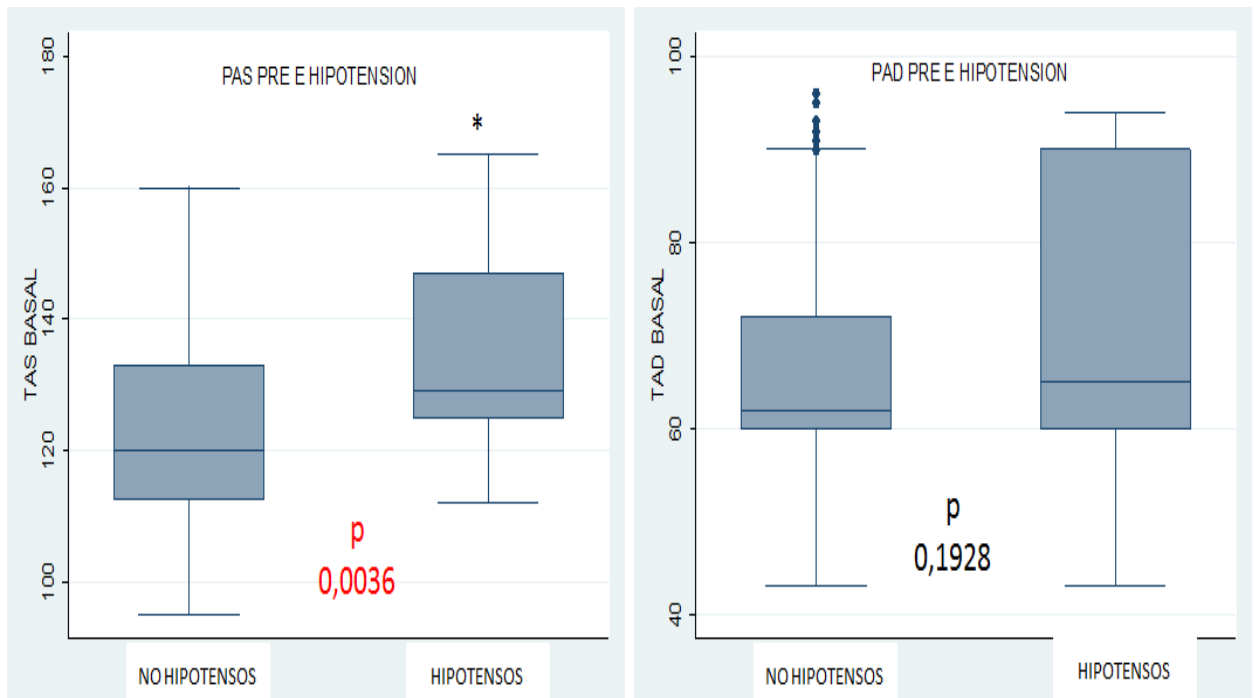


Ilustración 45: Relación presión arterial sistólica y diastólica basales con hipotensión

7.7.Relación mediciones post inyección de tensión arterial y frecuencia cardíaca, con el desarrollo de hipotensión, durante la primera hora de cirugía.

- Se observó una presión arterial sistólica post inyección significativamente más baja en el grupo de pacientes hipotensos (p 0,0000), sin encontrar diferencias en los valores de la tensión arterial diastólica en los grupos en mención (p 0,6256)
- En lo que respecta a la frecuencia cardíaca post inyección, no se observaron diferencias significativas en el grupo de hipotensos vs los no hipotensos (p 0,2311). (ver ilustración 46)

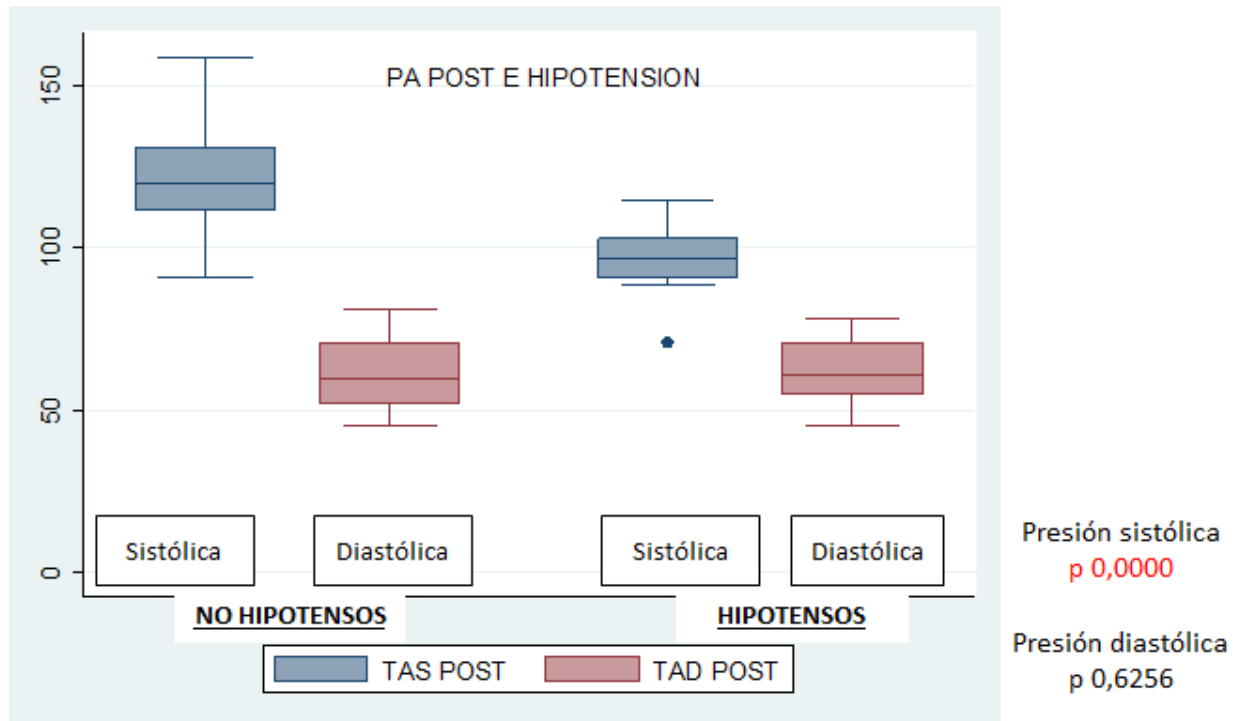


Ilustración 46: Presión arterial sistólica y diastólica post inyección y su relación con hipotensión

7.8.Relación mediciones basales de tensión arterial y frecuencia cardiaca, con el desarrollo de bradicardia, durante la primera hora de cirugía.

- No se observaron diferencias significativas entre las mediciones de tensión arterial sistólica y diastólica basales, entre los sujetos que presentaron y no presentaron bradicardia (p 0,0999 y p 0,0877 respectivamente).
- Se observó que el grupo que se definió como bradicárdicos, mostraron valores significativamente más altos de frecuencia cardiaca antes de la inyección del anestésico local (p 0,0001). (ver ilustración 47)

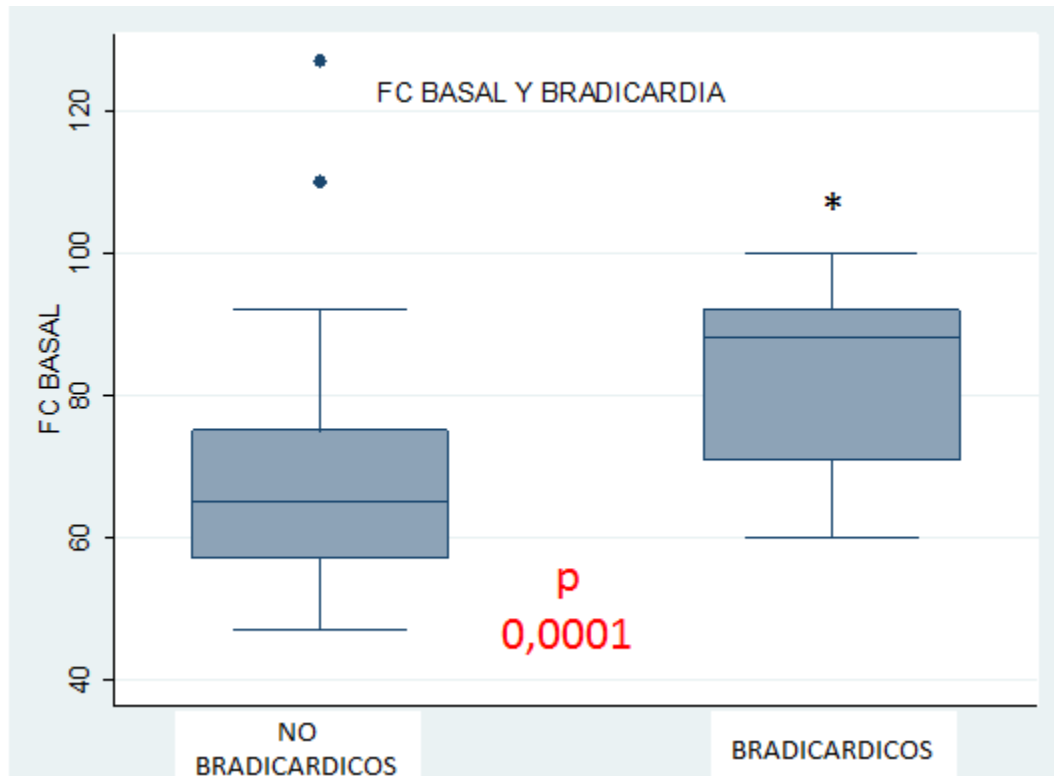


Ilustración 47: Frecuencia cardiaca basal y su relación con bradicardia

7.9.Relación mediciones post inyección de tensión arterial y frecuencia cardiaca, con el desarrollo de bradicardia, durante la primera hora de cirugía.

- No se observaron diferencias significativas entre las mediciones de tensión arterial sistólica y diastólica post inyección, entre los sujetos que presentaron y no presentaron bradicardia (p 0,0697 y p 0,9503 respectivamente).
- Se observó que el grupo que se definió como bradicárdicos, mostraron valores significativamente más bajos de frecuencia cardiaca posterior a la inyección del anestésico local (p 0,0028). (ver ilustración 48)

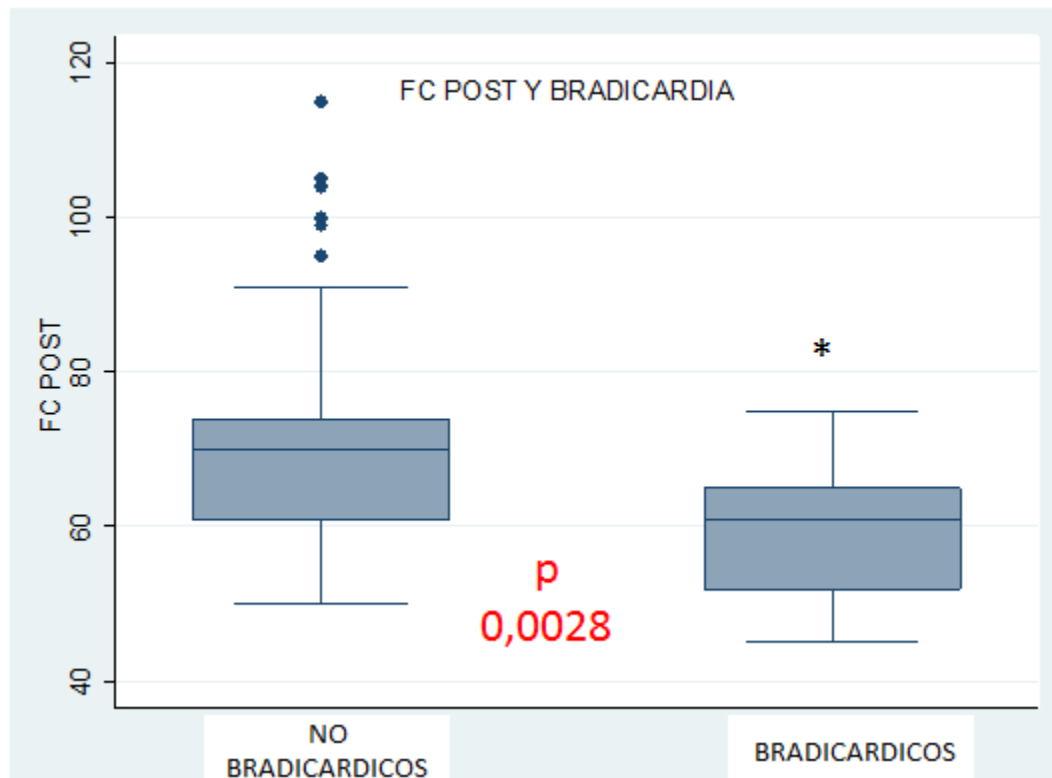


Ilustración 48: Frecuencia cardiaca posterior a la inyección y su relación con bradicardia

8. DISCUSIÓN.

Las páginas de la historia de la fisiología están llenas de ejemplos donde se usan los efectos de los fármacos como modelo experimental, con el objetivo de inducir modificaciones en estados fisiológicos y así conocer más sobre diferentes procesos fisiológicos. La comprensión de la fisiología del Sistema Nervioso Autónomo no es ajena a este modelo, es así como por ejemplo, los efectos de la muscarina y nicotina, fueron claves en el entendimiento del sistema nervioso parasimpático. De la misma manera se use aprovecha el bloqueo farmacológico simpático luego de la administración subaracnoidea de anestésicos locales, para avanzar en la comprensión del SNA con fines clínicos y experimentales.

El presente estudio mostró como el bloqueo simpático preganglionar secundario a la inyección subaracnoidea de anestésicos locales (AL), en pacientes sin patologías sistémicas de base y sin diferencias significativas en las variables demográficas y en la dosis de medicamento usada; genera una serie de cambios hemodinámicos y en la HRV los cuales varían sujeto a sujeto. Con el objetivo de organizar y facilitar la discusión de los resultados, estos serán agrupados inicialmente por categorías, para posteriormente analizarlos en conjunto de una manera integral.

8.1. Cambios de la presión arterial y frecuencia cardiaca en todos los pacientes, secundaria a la administración subaracnoidea de anestésico local

Algunos pacientes mostraron pequeños cambios hemodinámicos, sin embargo los resultados fueron consistentes en mostrar una disminución significativa en la presión arterial sistólica y presión arterial diastólica antes y después de la inyección del anestésico local en el espacio subaracnoideo.

Dicho hallazgo puede ser consecuencia de una disminución del tono simpático arterial y la consecuente caída en las resistencias vasculares periféricas, generando una disminución en la frecuencia de disparo de los barorreceptores periféricos. Lo cual podría estar evidenciando una apertura en el circuito del asa de retroalimentación barorreceptora, que no hace posible la recuperación del tono simpático en el músculo liso vascular en los territorios afectados por el bloqueo farmacológico y que no logro ser compensada por la vasoconstricción refleja en los territorios vasculares por encima del bloqueo^{27,64}.

Adicionalmente, no se observaron cambios significativos en los valores de frecuencia cardiaca, lo que puede ser resultado del nivel de bloqueo farmacológico que se obtuvo en la mayoría de los pacientes, el cual no logró bloquear las fibras cardioaceleradoras simpáticas^{13,64}.

8.2.Relación de mediciones basales de presión arterial y frecuencia cardiaca con el desarrollo de hipotensión

En este aspecto es pertinente analizar que si bien *Randal* en 1992⁶⁶, analizó más de 900 pacientes llevados a anestesia regional subaracnoidea y encontró que los sujetos con valores de presión arterial sistólica basales bajos (menores de 120 mmHg) tenían 5 veces más riesgo de presentar hipotensión (definida como PAS menor de 90mmHg) después de la administración de AL. Este trabajo encontró que los pacientes en el grupo de hipotensos (disminución PAS iguales o mayores del 20% de la basal) tuvieron los valores de presión arterial sistólica basales significativamente más altos, que los sujetos que quedaron por fuera de la definición de hipotensión.

Esta diferencia entre los resultados obtenidos en este trabajo y descrito por *Radal*⁶⁶, considero puede ser consecuencia de la definición de hipotensión usada en este trabajo de tesis (obtenida de estudios más pequeños)⁶⁷, la cual considero brinda una definición más fisiológica, que reconoce la variabilidad interindividual en las funciones fisiológicas y que define un estado fisiopatológico según el cambio en la variable y no por valores de estáticos absolutos fruto de la normalización y la opinión de expertos. Esta observación podría estar reflejando que los pacientes que disminuyeron su presión arterial sistólica más de 20% con la intervención, podrían tener un tono simpático arteriolar más alto que el resto de los pacientes y por lo tanto los anestésicos locales en el espacio subaracnoideo tendrían un mayor impacto^{19,64}.

Si bien la hipótesis anteriormente planteada guarda congruencia fisiológica, debe esta ser comprobada por medio de pruebas diseñadas para evaluar efectivamente la regulación autonómica y el predominio de uno de los dos brazos del SNA en la regulación cardiovascular. Para este propósito esta investigación uso el análisis espectral de la HRV, el cual no encontró diferencias significativas en el análisis de los registros basales de la HRV en el dominio de las frecuencias (LF, HF y LF/HF) en el grupo de pacientes definidos como hipotensos y no hipotensos. Es así como este trabajo no logró probar la hipótesis de la actividad simpática basal aumentada en los sujetos hipotensos (LF y LF/HF basal altos) y por otro lado le aporta a la discusión que existente sobre el o los verdaderos determinantes fisiológicos, que explican la existencia del rango de baja frecuencia observado en el análisis espectral de la HRV,

donde la evidencia más reciente apunta que este podría ser también consecuencia de ajustes en el barorreflejo y no solo reflejo de la actividad simpática sobre el nodo sinusal.

Existe hasta el momento en la literatura solo un estudio con perspectiva meramente clínica, sobre HRV en anestesia subaracnoidea e hipotensión que usó la misma definición que este trabajo de tesis, en pacientes hipertensos llevados a cirugía abdominal baja con anestesia subaracnoidea (*Tae Dong* en 2013)⁵⁹. Este trabajo partiendo sobre la premisa que el LF reflejaba exclusivamente la actividad simpática sobre el nodo sinusal, planteó la hipótesis que un LF/HF pre quirúrgico mayor de 2 (tono simpático alto) podría predecir los pacientes que disminuirían los valores de PAS más del 20% durante la cirugía y así mostrar como los pacientes con mayor actividad simpática pre quirúrgica tenían más riesgo de presentar el desenlace. Pero al no encontrar relación alguna entre el LF/HF y el desenlace no logró probar ni refutar su hipótesis.

8.3. Cambios de la HRV en todos los pacientes, secundaria a la administración subaracnoidea de anestésico local

El presente estudio mostro como la HRV en el dominio del tiempo por medio del valor RMSSD disminuyó significativamente con la intervención, reflejando una posible disminución en la regulación cronotópica cardiaca diferente al nodo sinusal (SNA), simplificando el control cardiovascular y llevando a la pérdida temporal de la capacidad de ajuste del sistema^{8,9,68}. Situación que dependiendo de las características individuales de los sujetos y de la magnitud de bloqueo resultante, podrían desencadenar eventos cardiovasculares serios¹⁰. Dicha observación aporta evidencia sólida sobre el efecto que tienen los anestésicos locales en el espacio subaracnoideo en la regulación autonómica del ritmo cardiaco, disminuyendo la HRV en todos los pacientes que participaron en el estudio, independientemente de si se cumplen o no los criterios para ser agrupados según los desenlaces de interés.

Posteriormente al realizar el análisis por medio del análisis espectral de la señal, se evidencia como la disminución en la HRV (disminución RMSSD), se ve acompañado de un aumento del espectro de baja frecuencia (LF), una disminución de la alta frecuencia (HF) y como resultado de estos un aumento en el índice LF/HF, luego de la administración del AL. Si recordamos primero que la intervención disminuyo significativamente los valores de presión arterial y segundo que la mayoría de los sujetos presentaron un nivel medular sensitivo luego de la intervención inferior a T7; los

resultados anteriormente enunciados se pueden interpretar como ajustes instantáneos en el barorreflejo en los niveles medulares por encima del bloqueo farmacológico, tendientes a compensar la vasodilatación, la disminución tanto del retorno venoso como de la post carga, aumentando por un lado la actividad tónica simpática sobre los vasos sanguíneos y por otro lado disminuyendo el efecto del parasimpático sobre estos en los territorios vasculares por encima del bloqueo farmacológico^{19,64}. Si bien estos cambios se produjeron en la misma magnitud en hipotensos y no hipotensos, los pacientes que no disminuyeron su frecuencia cardíaca más del 20% de la basal con la intervención (no bradicárdicos), presentaron un mayor cambio de los índices espectrales, lo que se reflejó en una menor disminución de la FC luego de la administración.

Los resultados anteriormente discutidos, pueden sugerir que el análisis de la HRV por medio de registros de corta duración tiene una mayor utilidad en la evaluación del cambio en la regulación del cronotropismo cardíaco, secundaria a alguna intervención o variación en las condiciones fisiológicas y no en el análisis total de la HRV (estado basal), para lo cual se requieren registros de larga duración que aporten una mayor cantidad de información y que reflejen la totalidad de la variabilidad de la señal^{34,37,69}.

8.4. Relación de los valores de HRV post inyección del anestésico local con hipotensión y bradicardia

Los pacientes que entraron en la definición de hipotensos presentaron los valores de RMSSD más altos, sin encontrar diferencias en los valores de HRV en el espectro de las frecuencias. Si bien no encontramos en la literatura estudios que usaran las mediciones de HRV post intervención y la anestesia regional subaracnoidea. Esta observación nos brinda desde otra perspectiva una muestra del impacto que tiene el bloqueo simpático farmacológico en las variables hemodinámicas y en el control cardiovascular, el cual pudo ser resultado del bajo nivel anatómico que se obtuvo en la mayoría de los pacientes, el cual dejó territorios vasculares libres de bloqueo farmacológico y como resultado de esto los pacientes hipotensos lograron hacer los reajustes necesarios en el barorreflejo tendientes a recuperar la complejidad del sistema. Por otro lado en lo que respecta a los pacientes que presentaron bradicardia, no se encontraron diferencias significativas en ninguna de las mediciones de HRV tomadas posterior a la inyección del anestésico local, lo anterior considero pudo ser consecuencia de la disminución de las resistencias vasculares producto de la intervención y no de cambios en la regulación autonómica del cronotropismo cardíaco, debido también al bajo nivel farmacológico resultante⁶⁶.

8.5. Definición de hipotensión.

Los resultados de este trabajo de tesis no dejan dudas sobre el impacto que tiene la administración subaracnoidea de anestésicos locales en la regulación del cronotropismo cardíaco y las variables hemodinámicas analizadas en este estudio. Sin embargo el estudio plantea preguntas relacionadas con la definición de hipotensión más apropiada para abordar el problema, debido a que en la revisión de la literatura realizada se encontraron más de 15 definiciones de hipotensión en pacientes llevados a anestesia regional subaracnoidea, las cuales iban desde definiciones en valores absolutos como PAS menor de 100, 90 y 80 mmHg, valores de porcentaje en la disminución de la PAS por la intervención 25 y 20%, necesidad de uso de vasopresores con cambios mayores de la TAS entre 80 y 70%, valores absolutos de PAM, etc ^{15,70,71}.

La amplia variedad de definiciones de hipotensión existentes, trae como consecuencia inmediata el cambio en la incidencia del desenlace entre los estudios, lo anterior los reporto Bamberg en un estudio publicado en 2010⁷⁰. De esta manera se plantea la pregunta, si dependiendo de la definición usada de hipotensión, esta no solo cambie su frecuencia de presentación, sino que también nos arroje datos diferentes al momento de realizar el análisis de la HRV y por ende estas diferencias puedan reflejar diferentes estados en la regulación autonómica del cronotropismo cardíaco. Motivo por el cual creemos que se requieren de estudios que tengan como objetivo, buscar una definición de hipotensión que refleje mejor el estado de regulación autonómica y así poder comparar adecuadamente los resultados de estudios similares. En este trabajo de tesis se consideró más adecuado por las características del estudio (como se menciona en párrafos anteriores de esta discusión), usar una definición del desenlace que mostrara el impacto de la intervención (cambio) en las variables de interés y no el uso de valores absolutos. La gráfica a continuación muestra como el cambio en la definición de hipotensión determina no solo el cambio en la incidencia reportada, sino que también cambia la significancia estadística de los valores de RMSSD basales y su relación con hipotensión. (Ver ilustración 48)

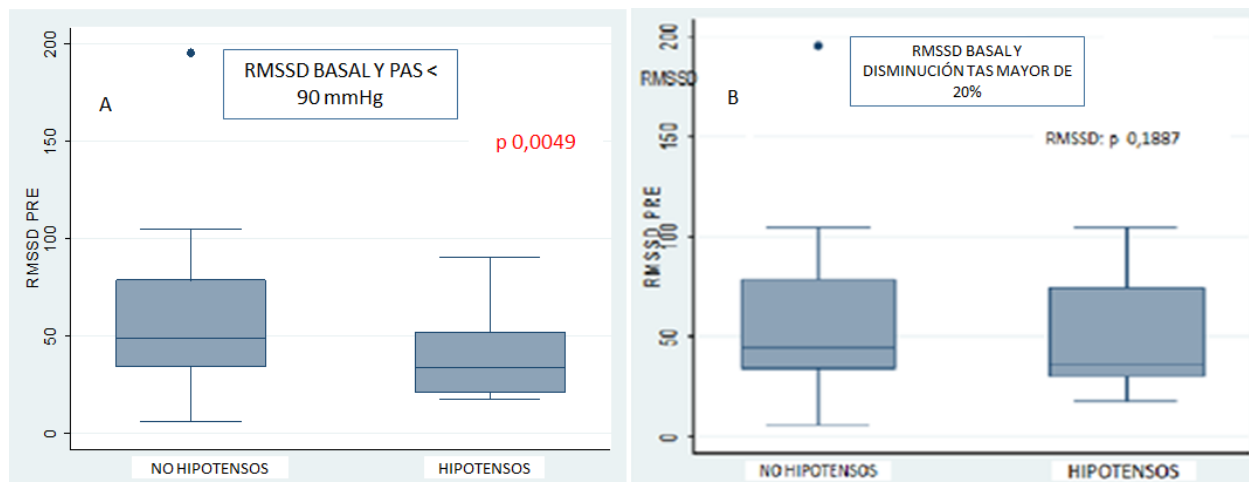


Ilustración 49: RMSSD basal y su relación con hipotensión con 2 definiciones de hipotensión. A) PAS menor de 90mmHg, B) Disminución de más del 20% en la PAS

Por los problemas en la definición de hipotensión que se reflejaron en este trabajo de investigación, se consideró pertinente en esta discusión realizar una revisión de los cambios en la definición de hipotensión a través de la historia y así expresar la necesidad de una realizar una discusión más a fondo sobre la mejor forma de aproximarse al problema de la hipotensión en anestesia subaracnoidea.

Si bien en la literatura está aparentemente claro la definición de hipertensión arterial, por medio de grandes consensos de expertos los cuales referencian los valores de normalidad, estos varían según el grupo de expertos que lo evaluó y sin embargo a pesar de eso el panorama muestra algo de claridad al respecto ⁷².

Con la definición de hipotensión estamos aún lejos entrar en consensos, los primeros intentos en establecer valores de normalidad se produjo en 1913 en un estudio realizado con el objetivo de buscar valores normales de presión arterial en un grupo de 456 sujetos, concluyendo este que el valor normal de presión arterial sistólica era 100mmHg + la edad ⁷³. Posteriormente en las décadas de los 40s y 50s , se describió por una lado la hipotensión ortostática como una de las causas de pérdida de conciencia de algunos pacientes y por otro lado en escenarios quirúrgicos antes del desarrollo del electrocauterio, se introdujo el término de hipotensión permisiva, con el objetivo de bajar los valores de presión arterial para facilitar la visualización intraoperatoria y disminuir las pérdidas sanguíneas, mientras se lograba un efectivo control del sangrado intraoperatorio, proponiendo como metas valores de presión arterial sistólica tan bajos como de 50 mmHg ^{74,75}. Posteriormente en los 70s con el auge del cateterismo intracardiaco y ayudado de la gasimetría sanguínea y el análisis

ácido base, se pudo hacer más objetiva la toma de decisiones en lo que al uso de medicamentos vasoactivos se refiere en los pacientes en choque ⁷⁶. Sin embargo a pesar de esto no existe aún hoy día claridad sobre la definición de hipotensión o inclusive si existe una que agrupe todas las situaciones clínicas y todos los sujetos.

Es así como al buscar literatura sobre la definición de hipotensión, se encuentran diferentes definiciones agrupadas en diferentes situaciones clínicas, como por ejemplo en hipotensión ortostática, en trauma, en cirugía cardiovascular, en trauma craneoencefálico, en cirugía bajo anestesia neuroaxial, etc ^{70,77}. Motivo por el cual centré la búsqueda en los pacientes llevados a cirugía bajo anestesia neuroaxial. En un artículo publicado en el Acta Escandinava de Anestesiólogos en el año 2010, se realizó una revisión sistemática de la literatura de 10 años atrás, buscando definiciones de hipotensión en mujeres llevadas a cesárea bajo anestesia regional subaracnoidea, esta revisión encontró como ya se mencionó anteriormente, por lo menos 15 definiciones diferentes de hipotensión en los estudios, lo llamativo de este hallazgo es que dependiendo del estudio, la incidencia de hipotensión puede variar de 7,4% a 74%, concluyendo que incluso pequeños cambios en la definición implicaban grandes cambios en la incidencia del desenlace dificultando la comparación entre los estudios ⁷⁷.

Esta dificultad en la definición de hipotensión, también se refleja en los estudios sobre HRV en anestesia neuroaxial desarrollados con el objetivo de predecir el desenlace (ver tabla 6), donde prácticamente cada artículo definió hipotensión de manera diferente a los otros, lo que hace difícil extrapolar los resultados de estos estudios a los pacientes y mucho menos usar sus conclusiones para hacer predicciones. Si bien el objetivo de este trabajo de tesis no es hacer predicciones y la definición de hipotensión se encuentra definida, el análisis realizado en párrafos anteriores nos muestra como un cambio en la definición puede modificar significativamente los datos. (ver ilustración 48). Estas diferencias en los resultados con el cambio en la definición de hipotensión, pueden por un lado confundir el análisis fisiológico de la observación y por otro lado generar preguntas sobre la necesidad de una definición de hipotensión que tenga en cuenta por ejemplo el estado de la regulación autonómica.

8.6. Modelos usados para la determinación del análisis espectral.

Como ya se discutió en el capítulo de análisis espectral, existen hoy en día dos metodologías validadas para el análisis espectral de frecuencias de la HRV, por las características de este estudio y por la necesidad de usar registros de corta duración se optó por usar el método autorregresivo por las razones enumeradas en el marco teórico

de esta tesis^{40,41,43}. Sin embargo al revisar varios estudios que usan registros de corta duración como insumo, vemos como estos y especialmente los referenciados sobre HRV en anestesia neuroaxial con registros de corta duración, usan las dos metodologías disponibles. Es así que decidimos hacer una comparación de algunos de los resultados usando las dos metodologías (FFT y AR) y se encontró al igual que cuando se realizó el análisis cambiando la definición de hipotensión, este mostró cambios en la significancia estadística de los resultados y por lo tanto genera diferencias en la interpretación de los resultados. Al comparar los resultados de las medidas basales del análisis espectral de HRV y su relación con hipotensión, se ven diferencias en la significancia de los datos entre los dos modelos. (Ver ilustración 49)

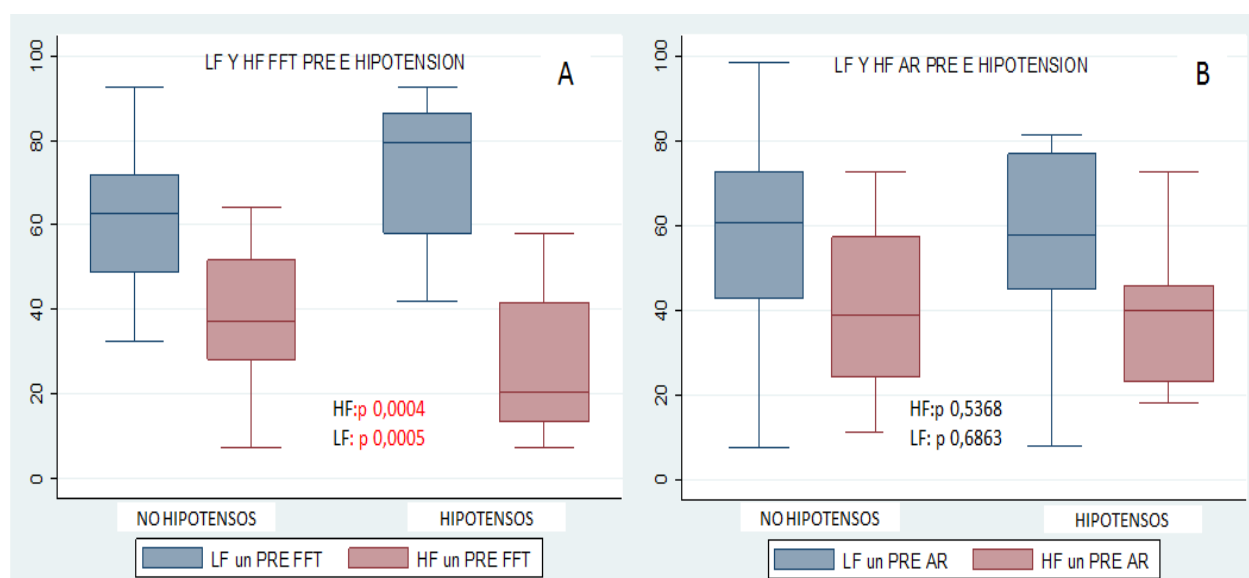


Ilustración 50: Comparación del análisis espectral por medio de la FFT y el AR de registros basales y su relación con hipotensión. A) FFT, B) AR

Si bien en este trabajo de tesis se escogió el Modelo Autorregresivo, debido a las ventajas en su algoritmo expresadas en el marco teórico para registros de corta duración sobre la Transformada Rápida de Fourier, es pertinente dejar la pregunta sobre cual o cuales son las metodologías de análisis del espectro de la frecuencias de la HRV más adecuada o si se requiere del diseño nuevos modelos de análisis, diseñados desde una perspectiva biológica.

9. CONCLUSIONES.

El presente estudio analizó los cambios en la HRV y en unas algunas variables hemodinámicas, producto de la inyección subaracnoidea de un anestésico local y así buscó la encontrar la posible relación de la HRV y el desarrollo de hipotensión y/o bradicardia en un grupo de sujetos llevados a cirugía programada.

Producto de ese análisis, este trabajo de tesis concluyó:

- El bloqueo simpático farmacológico de los anestésicos locales en el espacio subaracnoideo impacta en la presión arterial, disminuyendo de manera significativa los valores de presión arterial sistólica y presión arterial diastólica. Estos hallazgos se observaron aún con los niveles de bloqueo farmacológico por debajo de T7 obtenidos en la mayoría de los sujetos.
- Los pacientes que se definieron como hipotensos y bradicárdicos durante la primera hora de cirugía, presentaron los valores basales más altos de TAS Y FC bajaron en 20% o más sus valores de TAS y FC. Pudiendo lo anterior ser reflejo de una actividad simpática basal mayor en estos sujetos, motivo por el cual el bloqueo simpático preganglionar tuvo mayor impacto.
- Al no encontrar diferencias entre los grupos, el análisis espectral en el grupo de pacientes hipotensos no logró demostrar o refutar la hipótesis de la actividad basal simpática aumentada, planteada por los resultados obtenidos con los valores de FC y TAS.
- Los anestésicos locales en el espacio subaracnoideo disminuyen significativamente la HRV, la cual fue evidente al observar la disminución significativa en los valores de RMSSD en los pacientes luego de la intervención.

- El intento del sistema barorreceptor por recuperar el estado estable, pudo hacer que los pacientes que entraron en la definición de hipotensión, presentaran los valores más altos de RMSSD más altos luego de la intervención
- La definición de hipotensión y bradicardia que se seleccione en los estudios, modifica la incidencia de presentación del desenlace. Situación que no solo modifica la estadística del estudio, sino que también cambia las conclusiones que se saquen producto del análisis de la HRV y por tanto la evaluación de la función autonómica del grupo de pacientes que se quiera estudiar.
- La anterior conclusión, plantea la necesidad de buscar una o varias definiciones de hipotensión y bradicardia que tengan en cuenta el estado de la regulación autonómica y del reflejo barorreceptor de cada sujeto. Para de esta manera poder sacar conclusiones más fuertes que ayuden a llenar algunos de los vacíos que tenemos en la comprensión del SNA y el barorreflejo.
- El análisis de la HRV por medio de registros de corta duración, es una técnica prometedora en el estudio de los cambios y ajustes de la función autonómica y barorrefleja sobre el cronotropismo cardiaco, secundarios a situaciones o intervenciones que modifican rápidamente el funcionamiento de estos sistemas.

Sin embargo, los resultados de este estudio nos sugieren que el análisis de la HRV en registros de corta duración, tiene limitada utilidad en encontrar puntos de corte o valores normales que permitan agrupar los sujetos según la presentación de algunos desenlaces (como se pretendió en esta tesis). Para lo cual considero soportado en la literatura, que son más útiles los registros de larga duración (24 horas), los cuales reflejan con mayor cantidad de datos el estado de la actividad autonómica y barorrefleja sobre el corazón.

- La adecuada medición de la HRV requiere de la estandarización de una gran cantidad de variables, que limita su utilidad en determinar el estado de la actividad autonómica y barorrefleja sobre el cronotropismo cardiaco en escenarios clínicos y quirúrgicos reales alejados del laboratorio de experimentación.
- La falta de consenso sobre los determinantes fisiológicos involucrados en la HRV, especialmente con el componente LF del análisis espectral, dificulta el análisis causal de los cambios observados en la HRV producto de la administración subaracnoidea de anestésicos locales.

De esta manera con el presente trabajo de tesis, se logra concluir que la administración subaracnoidea de anestésicos locales disminuye significativamente la HRV en los pacientes sometidos a esa intervención y que producto de esta los pacientes bajaron significativamente los valores de presión arterial sistólica, diastólica y de la frecuencia cardiaca. Aunque este efecto solo logró disminuir los valores de presión arterial sistólica y la frecuencia cardiaca más del 20% en un grupo de pacientes.

Por otro lado la observación y el correlato fisiológico expuesto, sugiere que los sujetos con actividad simpática basal más alta tienen mayor probabilidad de disminuir su TAS y FC más del 20% (hipotensión y bradicardia). Sin embargo por las razones expuestas en esta tesis de maestría, el análisis espectral de la HRV no logró comprobar o refutar esta hipótesis y por lo tanto se requieren de otros estudios usando otras metodologías de análisis para responder esta pregunta

Adicionalmente se requiere de una discusión más amplia en la literatura sobre la mejor definición de hipotensión que se debe usar en futuros estudios de HRV y anestesia neuroaxial, con el objetivo darle más fundamento al análisis espectral de esta variable

10. CONSIDERACIONES ETICAS.

El presente trabajo de Tesis fue puesto a consideración del Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia, donde por medio del ACTA de EVALUACIÓN No 009-152-17 del 8 de junio de 2017. Consideran que el trabajo es válido desde el punto de vista ético y que la investigación se ajusta a los estándares de una buena práctica clínica y que adicionalmente las medidas tomadas para proteger a los sujetos humanos son adecuadas.

De esta manera el comité considera que el presente trabajo de investigación NO presenta dilemas éticos y que por lo tanto emite un concepto aprobatorio.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Satoshi Iwase, Junichiro Hayano SO. *Clinical Assessment of the Autonomic Nervous System*. one.; 2017. doi:10.1007/978-4-431-56012-8.
2. Billman GE. The effect of heart rate on the heart rate variability response to autonomic interventions. *Front Physiol*. 2013;4 AUG(August):1-10. doi:10.3389/fphys.2013.00222.
3. Deschamps A, Denault A. Analysis of heart rate variability: a useful tool to evaluate autonomic tone in the anesthetized patient? *Can J Anaesth*. 2008;55(4):208-213. doi:10.1007/BF03021504.
4. Goldstein DS. LF power of heart rate variability is not a measure of cardiac sympathetic tone but may be a measure of modulation of cardiac autonomic outflows by baroreflexes. *Exp Physiol*. 2012;96(12):1255-1261. doi:10.1113/expphysiol.2010.056259.LF.
5. Moak JP, Goldstein DS, Eldadah BA, et al. Supine low-frequency power of heart rate variability reflects baroreflex function, not cardiac sympathetic innervation. *Heart Rhythm*. 2007;4(12):1523-1529. doi:10.1016/j.hrthm.2007.07.019.
6. Nishiyama T. Changes in heart rate variability during anaesthesia induction using sevoflurane or isoflurane with nitrous oxide. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2016;48(4):248-251.
7. Goldberger JJ, Challapalli S, Tung R, Parker MA, Kadish AH. Relationship of heart rate variability to parasympathetic effect. *Circulation*. 2001;103(15):1977-1983. doi:10.1161/01.CIR.103.15.1977.
8. Goldberger AL, Peng C, Lipsitz LA. What is physiologic complexity and how does it change with aging and disease ? *Neurobiol Aging*. 2002;23:23-26.
9. Pinsky MR. Complexity modeling: identify instability early. *Crit Care Med*. 2010;38(10 Suppl):S649-55. doi:10.1097/CCM.0b013e3181f24484.
10. Pinsky MR, Clermont G, Hravnak M. Predicting Cardiorespiratory Instability. *Updat Intensive Care Emerg Med*. 2016:451-464. doi:10.1007/978-3-319-27349-5_36.
11. Laitio T, Jalonen J, Kuusela T, Scheinin H. The role of heart rate variability in risk stratification for adverse postoperative cardiac events. *Anesth Analg*. 2007;105(6):1548-1560. doi:10.1213/01.ane.0000287654.49358.3a.
12. Lahiri MK, Kannankeril PJ, Goldberger JJ. Assessment of Autonomic Function in Cardiovascular Disease. Physiological Basis and Prognostic Implications. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(18):1725-1733. doi:10.1016/j.jacc.2008.01.038.
13. Butterworth J. *Clinical Anesthesiology. Morgan and Mikhail 5th Edition.*; 2013.
14. Hanss R, Bein B, Francksen H, et al. Heart rate variability-guided prophylactic

- treatment of severe hypotension after subarachnoid block for elective cesarean delivery. *Anesthesiology*. 2006;104(4):635-643.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16571956>. Accessed January 23, 2017.
15. Sakata K, Yoshimura N, Tanabe K, Kito K, Nagase K, Iida H. Prediction of hypotension during spinal anesthesia for elective cesarean section by altered heart rate variability induced by postural change. *Int J Obstet Anesth*. 2016. doi:10.1016/j.ijoa.2016.09.004.
 16. Chatzimichali A, Zoumprouli A, Metaxari M, et al. Heart rate variability may identify patients who will develop severe bradycardia during spinal anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55(2):234-241. doi:10.1111/j.1399-6576.2010.02339.x.
 17. Bishop DG, Cairns C, Grobbelaar M, Rodseth RN. Heart rate variability as a predictor of hypotension following spinal for elective cesarean section: a prospective observational study. *Anaesthesia*. 2017;13(813):1-6. doi:10.1111/anae.13813.
 18. Hans G, Ramirez L. Cambios en la HRV en pacientes llevados a cirugía no cardiaca bajo anestesia regional subaracnoidea y su relacion con bradicardia e hipotensión. 2016.
 19. Chapple MW, Hajduczuk G, Abboud FM. Peripheral and central mechanisms of baroreflex resetting. (1989).
 20. Cooper SJ. From Claude Bernard to Walter Cannon. Emergence of the concept of homeostasis. *Appetite*. 2008;51(3):419-427. doi:10.1016/j.appet.2008.06.005.
 21. Woods SC, Ramsay DS, Bernard C, Cannon W. Homeostasis: Beyond Curt Richter. *Appetite*. 2009;49(2):388-398. doi:10.1016/j.appet.2006.09.015.Homeostasis.
 22. Nishiyama T. Recent advance in patient monitoring. *Korean J Anesthesiol*. 2010;59(3):144-159. doi:10.4097/kjae.2010.59.3.144.
 23. Francesco B, Maria Grazia B, Emanuele G, et al. Linear and nonlinear heart rate variability indexes in clinical practice. *Comput Math Methods Med*. 2012;2012. doi:10.1155/2012/219080.
 24. Buchman TG. Nonlinear dynamics, complex systems, and the pathobiology of critical illness. *Curr Opin Crit Care*. 2004;10(5):378-382. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15385755>. Accessed January 23, 2017.
 25. Ackerknecht EH. The history of the discovery of the vegetative (autonomic) nervous system. *Med Hist*. 1974;18(1):1-8. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1081519&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
 26. Bronk AD. Discharges in Mammalian Sympathetic Nerves. *Physiol Lab Cambridge*. 1931;612(89):612.
 27. Boron, Walter F ELB. *Medical Physiology 3 Ed.*; 2016.
 28. Bruno Español, Manuel Porras MP. Breve historia del reflejo barorreceptor de Claude Bernard a Arthur C Guyton. Ilustrada con algunos experimentos clásicos. *Arch Cardiol México*. 2011;81(4):330-336.
 29. Estañol B, Porras-Betancourt M, Sánchez-Torres G, Martínez-Memije R, Infante O, Senties-Madrid H. Control neural de la circulación periférica y de la presión arterial. *Arch Cardiol Mex*. 2009;79(SUPPL. 2):109-116.
 30. Arnold M, Osorio F. Introducción a los Conceptos Básicos de la Teoría General de

-
- Sistemas. *Cinta moebio*. 1998;3:40-49.
31. Spyer KM, Gourine A V. Chemosensory pathways in the brainstem controlling cardiorespiratory activity. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2009;364(1529):2603-2610. doi:10.1098/rstb.2009.0082.
 32. Agnès Gruart, Delgado, Carolina Escobar RAR. *Los Relojes Que Gobiernan La Vida.*; 2002.
 33. Tobías A, Sáez M, Galán I. Herramientas gráficas para el análisis descriptivo de series temporales en la investigación médica. *Med Clin (Barc)*. 2004;122(18):701-706. doi:10.1016/S0025-7753(04)74361-4.
 34. Marek Malik, PhD, MD, Chairman, Writing Committee of the Task Force, Department of Cardiological Sciences, St. George's Hospital Medical School CT. Heart rate variability Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J*. 1996;17:354-381. doi:10.1161/01.CIR.93.5.1043.
 35. Tippens PE. *Física Conceptos Y Aplicaciones*. Septima.; 2012.
 36. Bravi A, Longtin A, Seely AJE. Review and classification of variability analysis techniques with clinical applications. *Biomed Engeneering online*. 2011:1-27.
 37. LIZARAZO JC. Variabilidad de la frecuencia cardiaca en hombres jovenes consumidores de cigarrillo. 2008.
 38. Malik M, Camm AJ. Electrophysiology, Pacing, And Arrhythmia: Heart Rate Variability. *Clin Cardiol*. 1990;13:570-576. doi:10.1093/ndt/gfq226.
 39. Wikipedia. es.wikipedia.org/wiki/Movimiento_armónico_complejo.
 40. Chemla D, Young J, Badilini F, et al. Comparison of fast Fourier transform and autoregressive spectral analysis for the study of heart rate variability in diabetic patients. *Int J Cardiol*. 2005;104(3):307-313. doi:10.1016/j.ijcard.2004.12.018.
 41. Kay SM, Marple SL. Spectrum analysis - A modern perspective. *Proc IEEE*. 1981;69(11):1380-1419. doi:10.1109/PROC.1981.12184.
 42. Silva GJJ, Ushizima MR, Lessa PS, et al. Critical analysis of autoregressive and fast Fourier transform markers of cardiovascular variability in rats and humans. *Brazilian J Med Biol Res*. 2009;42(4):386-396. doi:10.1590/S0100-879X2009000400012.
 43. Persson PB. Spectrum analysis of cardiovascular time series. *Am J Physiol*. 1997;273(4 Pt 2):R1201-10.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9362281.
 44. Buchman T, Stein P, Goldstein B. Heart rate variability in critical illness and critical care. *Curr Opin Crit Care*. 2002;8:311-315.
doi:10.1097/01.CCX.0000019845.92818.50.
 45. Sands KEF, Appel ML, Lilly LS, Schoen FJ, Mudge GH, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate variability in human cardiac transplant recipients. Power Spectrum Analysis of Heart Rate Variability in Human Cardiac Transplant Recipients. *Circulation*. 1989;79(1):76-83. doi:10.1161/01.CIR.79.1.76.
 46. Gang Y, Malik M. Heart rate variability in critical care medicine. *Curr Opin Crit Care*. 1996;8(5):371-375. doi:10.1097/01.CCX.0000025803.73223.A5.
 47. Sacha J. Interaction between heart rate and heart rate variability. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2014;19(3):207-216. doi:10.1111/anec.12148.
 48. Sacha J. Heart rate contribution to the clinical value of heart rate variability.

- Kardiol Pol.* 2014;72(10):919-924. doi:10.5603/KP.a2014.0116.
49. Gasior JS, Sacha J, Jelen PJ, Zielinski J, Przybylski J. Heart rate and respiratory rate influence on heart rate variability repeatability: Effects of the correction for the prevailing heart rate. *Front Physiol.* 2016;7(AUG):1-11. doi:10.3389/fphys.2016.00356.
 50. Draghici AE, Taylor JA. The Physiological Basis and Measurement of Heart Rate Variability in Humans. *J Physiol Anthropol.* 2016;35(1):22-29. doi:10.1186/s40101-016-011307.
 51. McCraty R, Shaffer F. Heart rate Variability: new perspectives on physiological Mechanisms, assessment of self-regulatory Capacity, and Health risk. *Glob Adv Heal Med.* 2015;4(1):45-61. doi:10.7453/gahmj.2014.073.
 52. Papaioannou VE. Heart rate variability, baroreflex function and heart rate turbulence: possible origin and implications. *Hellenic J Cardiol.* 2007;48(5):278-289. doi:17966683.
 53. Mazzeo AT, La Monaca E, Di Leo R, Vita G, Santamaria LB. Heart rate variability: A diagnostic and prognostic tool in anesthesia and intensive care. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2011;55(7):797-811. doi:10.1111/j.1399-6576.2011.02466.x.
 54. Julien C. The enigma of Mayer waves: Facts and models. *Cardiovasc Res.* 2006;70(1):12-21. doi:10.1016/j.cardiores.2005.11.008.
 55. Neukirchen M, Kienbaum P. Sympathetic nervous system: evaluation and importance for clinical general anesthesia. *Anesthesiology.* 2008;109(6):1113-1131. doi:10.1097/ALN.0b013e31818e435c.
 56. Pomeranz B, Macaulay RJB, Caudill MA, et al. Assessment of autonomic function by heart rate spectral analysis in humans. *Am J Physiol.* 1985;248:H151-H153.
 57. Keet SWM, Bulte CSE, Boer C, Bouwman RA. Reproducibility of non-standardised autonomic function testing in the pre-operative assessment screening clinic. *Anaesthesia.* 2011;66(1):10-14. doi:10.1111/j.1365-2044.2010.06566.x.
 58. Yum MK, Kim HS. Prediction of severity of mean arterial pressure elevation after tracheal intubation in hypertensive patients by preanesthetic recurrence quantification analysis of heart rates. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003;47(4):475-481. doi:10.1017/CBO9781107415324.004.
 59. Kweon TD, Kim SY, Cho SA, Kim JH, Kang YR, Shin YS. Heart rate variability as a predictor of hypotension after spinal anesthesia in hypertensive patients. *Korean J Anesthesiol.* 2013;65(4):317-321. doi:10.4097/kjae.2013.65.4.317.
 60. Raimondi F, Colombo R, Spazzolini A, et al. Preoperative autonomic nervous system analysis may stratify the risk of hypotension after spinal anesthesia. *Minerva Anesthesiol.* 2015;81(7):713-722.
 61. Chandra P, Sands RL, Gillespie BW, et al. Predictors of heart rate variability and its prognostic significance in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(2):700-709. doi:10.1093/ndt/gfr340.
 62. Introna R, Montano N, Yodlowski E, Crumrine R, Pruett J. Sympathovagal Effects of Spinal Anesthesia Assessed by Heart Rate Variability Analysis. *Anesth Analg.* 1995;80(11):315-321.
 63. Hanss R, Bein B, Francksen H, et al. Heart Rate Variability– guided Prophylactic Treatment of Severe Hypotension after Subarachnoid Block for Elective Cesarean Delivery. *JOURNAL/SOAP Spec Sess Anesthesiol.* 2005;104(6):635-643.

64. Greene N. The Cardiovascular System. In: *Physiology of Spinal Anesthesia*. ; 1981:Chapter 2.
65. Mika P, Tarvainen PD. Kuobios HRV Analysis. User-s Guide. *Biosignal Anal Med Imaging Gr*. 2006.
66. L. R. Incidence and Risk Factors for side Effects of Spinal Anesthesia. *Anesthesiology*. 1992;76(906):906-916. doi:10.1167/8.5.1.
67. Arias J, Lacassie HJ. Profilaxis y tratamiento de la hipotensi?n arterial en la ces?rea con anestesia subaracnoidea. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2013;60(9):511-518. doi:10.1016/j.redar.2012.07.023.
68. Taralov ZZ, Terziyski K V., Kostianev SS. Heart Rate Variability as a Method for Assessment of the Autonomic Nervous System and the Adaptations to Different Physiological and Pathological Conditions. *Folia Med (Plovdiv)*. 2015;57(3-4):173-180. doi:10.1515/folmed-2015-0036.
69. Nunan D, Sandercock GRH, Brodie DA. A quantitative systematic review of normal values for short-term heart rate variability in healthy adults. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010;33(11):1407-1417. doi:10.1111/j.1540-8159.2010.02841.x.
70. Bamberg K. Definitions of hypotension after spinal anaesthesia for caesarean section: literature search and application to parturients "1. Bamberg K. Definitions of hypotension after spinal anaesthesia for caesarean section: literature search and application to part. 2010:909-921. doi:10.1111/j.1399-6576.2010.02239.x.
71. Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, et al. Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy. *Reg Anesth Pain Med*. 2010;35(1):64-101. doi:10.1097/AAP.0b013e3181c15c70.
72. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. *Jama*. 2013;1097(5):1-14. doi:10.1001/jama.2013.284427.
73. H. J. JOHNSTON-LAVIS. An Analisis of a series of cases of Hipertensi?n and Hipotensi?n trated at Vittel. *Br Med J*. 1913:1050-1052.
74. Enderby GEH. Advantages of controlled Hypotension The advantages of controlled hypotension in surgery. *Br Med J*. 1958.
75. McNaught J. Management of hypotension during anaesthesia. *Lancet*. 1951:362-367.
76. MacCannel K. Dopamine in the tratament of hipotensi?n and shock. *N Engl J Med*. 1966;275.
77. Berry C, Ley EJ, Bukur M, et al. Redefining hypotension in traumatic brain injury. *Injury*. 2012;43(11):1833-1837. doi:10.1016/j.injury.2011.08.014.